

修 士 学 位 論 文

統計画像法を利用した ^{18}F -THK5351
脳 PET 画像における集積評価システムの開発

(西暦) 2019 年 12 月 20 日 提出

首都大学東京大学院

人間健康科学研究科 博士前期課程 人間健康科学専攻

放射線科学域

学修番号 : 18897712

氏 名 : 徳田 明日香

(指導教員名 : 福士 政広)

目次

第1章 序論	1
1.1 本研究の着想に至った背景と研究の意義	1
1.2 論文の構成	1
第2章 Positron emission tomography (PET)	2
2.1 概要	2
2.2 臨床応用	5
第3章 認知症	6
3.1 概要	6
3.2 認知症の診断方法	9
3.3 認知症の種類	11
3.4 中枢神経系に蓄積する蛋白質とアミロイドカスケード仮説	13
第4章 PET による認知症診断	16
4.1 概要	16
4.2 アミロイドPET とタウPET	17
4.3 統計画像診断	19
第5章 ^{18}F -THK5351 脳 PET 画像における症例特有集積の評価法開発	22
5.1 目的	22
5.2 方法	22
5.3 結果	28
5.4 考察	36
5.5 結論	36
最終章 結語	36
引用文献	37

第1章 序論

1.1 本研究の着想に至った背景と研究の意義

認知症および中枢神経疾患の研究において、アミロイドイメージングとタウイメージングが注目されている。東京都健康長寿医療センター研究所では、2005年に国内で初めて ^{11}C -PiBによるアミロイドPETの臨床研究を開始し、以来 ^{11}C -BF227、 ^{18}F -Florbetaben、 ^{18}F -Flutemetamol、 ^{18}F -Florbetapirの各アミロイド診断薬を順次導入して研究を実施してきた。また、2014年には ^{11}C -PBB3、2016年には ^{18}F -THK5351を導入してタウPETの研究を開始した。アミロイドおよびタウのPET画像は薬剤投与から一定時間後の後期画像を撮像して視覚的および定量的評価を行うが、これまで開発された薬剤はいずれも生理的（非特異的）集積を伴っており、アミロイドやタウの正確な分布や量を推定することが困難であった。このため非特異的集積を除去する方法が望まれており、本研究を着手するに至った。

タウ蛋白病変の診断薬として東北大学で開発された ^{18}F -THK5351は、代表的な変性型認知症診断であるアルツハイマー病 Alzheimer's disease (AD) における神経細胞内のタウ蛋白病変に結合することが報告されている¹⁾。しかし、タウ以外にグリア細胞の特にアストロサイト内に局在するモノアミン酸化酵素 B monoamine oxidase B (MAO-B) やメラニン含有細胞に結合することが明らかになった²⁾³⁾。この点は、タウを標的とした診断薬としては短所である。しかし、神経変性におけるアストロサイトの活性化（グリオシス）を感度よく可視化することができるという他のPET診断薬にはない特性が判明した。グリオシスの活性は、現状ではPET診断薬の中で ^{18}F -THK5351のみが可能であり、脳変性疾患の病変の局在を高集積（ホットスポット）として明瞭に可視化できる点でユニークな特徴がある。 ^{18}F -THK5351においても非特異的集積が問題となっており、これが除去できれば脳変性疾患の局在診断薬として大いに活用できることが期待される。

そこで本研究では ^{18}F -THK5351脳PET画像において、脳変性疾患の病変の局在をより明瞭に可視化するために統計画像法を利用して各症例における非特異的集積を除去した症例特有集積を評価する方法の開発に取り組むこととした。症例特有集積を画像化することで、従来の後期画像よりも診断する際の視覚的評価が容易になり、また定量的な評価が可能となることが期待される。

1.2 論文の構成

本論文は以下の6章より構成されている。

第1章では、本研究の着想に至った背景と研究の意義および論文の構成を記述した。

第2章では、PETに関する内容を記述した。

第3章では、認知症に関する内容を記述した。

第4章では、PETによる認知症診断に関する内容を記述した。

第5章では、 ^{18}F -THK5351脳PET画像における症例特有集積評価法の開発の目的、方法、結果、考察および結論を記述した。

最終章では、本研究の結語を記述した。

第2章 Positron emission tomography (PET)

2.1 概要

2.1.1 核医学における PET

核医学検査では、放射性同位元素 radioisotope (RI) をトレーサーとして用いることで、放射性医薬品の選択によりさまざまな機能・代謝診断を行うことができる。そのため、脳の形態診断よりも機能や代謝診断および神経伝達物質や受容体の画像化を目指した形で展開されている。

生体の核医学画像検査法には、体内の RI 分布状態を断層像や3次元画像として描出する単光子放出断層撮像法 single photon emission computed tomography (SPECT) や陽電子放出断層撮像法 positron emission tomography (PET) などがある。

現代の脳核医学研究を大きく支えているのは、短寿命のポジトロン核種である ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C などを用いた PET である。PET を用いた脳循環代謝や神経伝達物質・受容体の画像化および定量解析とともに、脳賦活試験による高次脳機能局在の検出に関する研究が大いに発展してきた⁴⁾。脳核医学検査により得られる診断情報は虚血性脳障害の評価だけでなく、認知症や精神神経疾患などの診断や治療効果の判定に重要な位置を占めつつある。

2.1.2 PET の原理

PET 検査では ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{82}Rb などの陽電子放出核種で標識した化合物の体内挙動を映像化し、定量することができる。 β^+ 壊変により原子核から放出された陽電子は、電離や励起などにより運動エネルギーを失うと組織中の電子と結合して対消滅し、それぞれの静止質量エネルギーが光子 (γ 線) に変換され、同時に1対の消滅光子を放射する。この消滅光子は核種に依存せず常に電子の静止質量と同じ 511keV の2本の γ 線であり、約 180 度方向に同時に2本放射され検出器に入射する⁵⁾。

PET 装置の2つの検出器で同時に検出した場合にイベントデータが得られる。同時計測では、被検者から出る1対の γ 線を検出した2つの検出器を結ぶ線上に線源がある。この2つの検出器を結ぶ線は同時計測線 line of response (LOR) とよばれ、同時計測ごとに標識化合物が存在するという同時計測データが得られる。被検者の体軸周り 360 度にリング状に多くの検出器を配列し、各検出器の反対方向にある複数の検出器との間を同時計数回路で結ぶことで多方向の同時計数データを取得している。

同時計測ではカウントは「真の同時計数」「偶発同時計数 (ランダム)」「散乱同時計数」および「シングルス」4種類に分けられる。この中で真の同時計数のみが画像の信号成分であり、他は画質や定量性を劣化させる成分である⁶⁾。偶発同時係数は2つの異なる線源からの γ 線を偶然同時に検出したもので、PET 装置は線源位置とは無関係の同時計測線上に線源があると認識する。散乱同時計数は1つの線源からの γ 線が他の物質との相互計数で曲げられたもので、線源を通らない同時計測線上に線源があると認識する。シングルスは、1本だけ γ 線が検出されたもので PET では直接使用しない⁷⁾。

2.1.3 PET の技術的特徴

得られた同時計数データは解析的手法や統計的手法により画像再構成される。検出器に向かい放出された消滅光子の中で、被写体内で発生した消滅光子の一部は相互作用を受けて減ってしまう。これをもとの値に戻すために PET では減弱補正を行う。同時計数線上の被検者による光子の減弱は消滅光子の発生時期によらず一定であるため、外部線源を用いた同時計数線ごとの減弱率データや減弱計数画像を用いて正確な減弱補正が可能である。

PET では正確な減弱補正が可能であるため、高い定量性を有している。さらに消滅放射線を同時計測することにより検出器からの入射方向を特定しているため、SPECT で必要となるコリメータが不要であり、検出器正面以外の線源からの γ 線も検出できるため、SPECT に比べて感度、分解能に優れている。

PET 検査では ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C などの生体構成の基本元素で標識された放射性医薬品を用いる。そのため水やブドウ糖などの生化学的に自然な形の化合物の生体内での代謝の画像化、定量化が可能である。また、PET の標識化合物には SPECT に用いられる標識化合物より標識が容易であるため、さまざまな物質の生体内挙動、分子イメージングが可能である。

2.1.4 PET データ収集法

PET データの収集には、体軸方向に有効なコリメータ（セプタ）を装着して異なるリングの検出器間での同時計測を防ぐ 2 次元収集法とセプタを使用せずリング間の同時計測を行う 3 次元収集法がある。本研究では 3 次元収集を用いた。

3 次元収集ではセプタを使用せずにリング間の同時計測を行うため高感度になるが、視野外放射能の影響を受けやすいことや散乱同時計数が増加するという欠点がある⁵⁾⁶⁾。

また、3 次元収集では複数のスライスにまたがるサイノグラムもあり、スライスごとにデータは分離されていない。画像再構成中にスライスごとに分離する必要があり、このために 3 次元画像再構成に長時間必要になる⁷⁾。

2.1.5 画像再構成法

近年では、画像再構成法において逐次近似法が広く用いられており ordered subset expectation maximization (OSEM) 法が最も一般的である。しかし、OSEM 法は演算の繰り返し回数とサブセット数の組み合わせにより定量値が異なるため、必ず一定のパラメータで再構成を行う必要がある⁸⁾。OSEM 法では、サブセット数の設定が大きくなるとサブセットバランスが崩れるため、再構成画像の S/N 比が劣化する。OSEM 法などの逐次近似法を用いて、脳を画像再構成する場合は、全身を再構成する場合のパラメータ設定と最適値は異なる⁹⁾。これは、投影データの持つ空間周波数成分が異なるためである¹⁰⁾。投影データの S/N 比にも依存するが、サブセット数×繰り返し回数の積を 2-4 倍全身パラメータ設定よりも多くの方が望ましい。

また、再構成時に使用する平滑化フィルタ関数にも依存して定量値は変化するため、フッ素 18 標識フルオロデオキシグルコース ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) の体内分布を半定量的に表す指標である standardized uptake value (SUV) を重視する場合は、一定パラメータで再構成をすることが望ましいといえる⁸⁾。平滑化フィルタ関数は PET 装置の固有分解能に近い高分解能で再構成を行うと統計雑音が大きくなり、低い分解能で再構成を行うと細部の描出が不明瞭となる⁸⁾。多くの PET 装置では Gaussian フィルタが用いられ、6-8 mm の full width half maximum (FWHM) 程度のフィルタ関数が用いられる¹¹⁾。

2.1.6 Time of flight (TOF)

Time of flight とは、同時計測で 2 つの検出器で計測される時間差の情報を画像再構成で考慮するものである。TOF を用いていない場合では同時計測線上で同じ確率で線源が存在するとするが、TOF では線源の存在確率が時間差に応じた位置を中心に広がるとして画像再構成を行う。この方法により線源を中心とした統計ノイズの広がりが抑えられる。大きな体の被検者ほどその効果は大きいと考えられる¹²⁾。

2.2 臨床応用

2.2.1 PET の臨床概要

PET は、ブドウ糖類似物のフッ素 18 標識フルオロデオキシグルコース ^{18}F -FDG などの代謝画像により定量的な全身の機能診断ができる検査として高い臨床的有用性が証明され、世界的に普及している検査である。主な臨床応用領域としては、腫瘍、脳、心臓などが挙げられる。

腫瘍診断では、 ^{18}F -FDG、 ^{11}C -メチオニン、 ^{11}C -コリンなどによる代謝診断はがん細胞の増殖や悪性度を直接反映する検査である。ガリウムなどの SPECT 検査と比べ高い診断精度が得られ、PET 検査の多くを占めている。良性や悪性の鑑別診断、全身の病巣検索による病期診断、治療後の癒痕と再発の鑑別診断、治療の早期評価による予後予測あるいは治療プロトコルの適正化など、さまざまな使い方が研究され利用されている。

脳領域では、酸素代謝、糖代謝、神経伝達物質の代謝や受容体などの脳機能の研究が活発に行われている。これを応用した神経疾患の診断、特に ^{18}F -FDG による脳の糖代謝診断がてんかん病巣の診断（保険適応）、認知症の診断、脳血管障害の評価などの臨床目的で行われている。

心臓領域では、心筋の血流・代謝を高精度の定量的画像で評価する検査として虚血性心疾患や心筋症の診断に用いられてきた。 ^{13}N -アンモニアによる血流診断、 ^{18}F -FDG による糖代謝診断、 ^{11}C -パルミチン酸による脂肪酸代謝診断などが行われている。なかでも ^{18}F -FDG による高速心筋のバイアビリティ診断に保険が適応されている。

その他の領域では、 ^{18}F -FDG が炎症にも集まることを利用した炎症病巣診断が原因不明の発熱患者の熱源探しや、外科領域の感染部位の特定などに用いられ良好な成績が報告されている。動脈硬化巣の診断や糖の筋運動への利用を応用も報告されており、さらなる発展が期待される¹³⁾。

2.2.2 PET の保険診療

日本では、1996 年に ^{15}O 酸素ガスを用いた脳血流・酸素代謝検査が最初に PET 検査として保険承認された。2002 年 3 月には院内製造による ^{18}F -FDG を用いる PET 検査に保険が適応された。これは、施設基準により承認された施設において、薬事法で認められた自動合成装置による製造された薬剤を用いてガイドライン等に準じた検査が行われる場合、PET 検査に保険を認めるというものである。

2005 年 9 月には、放射性医薬品メーカーが製造販売する ^{18}F -FDG が医薬品として保険承認された。工場から配送可能な場所であれば、多額の費用が掛かる院内製造設備がなく、FDG を放射性医薬品として購入し、PET 検査を行う施設が現在増えている¹³⁾。

2012 年には ^{13}N -アンモニアを用いた心筋血流評価が保険適応となった。2018 年現在の ^{18}F -FDG PET 検査の保険適応はてんかん、早期胃がんを除き悪性リンパ腫を含むすべての悪性腫瘍、従来の虚血性心疾患による心不全患者における心筋のバイアビリティ診断、心サルコイドーシスにおける炎症部位の診断、高安動脈炎等の大型血管炎について病変の局在または活動性の判断に健康保険が適応された¹⁴⁾。

第3章 認知症

3.1 概要

3.1.1 認知症患者数と将来予測

日本の65歳以上の認知症高齢者数と有病率について、2012年に行われた調査研究では認知症高齢者数が462万人（有病率15.0%）であると算出されている¹⁵⁾。さらに、2015年に行われた調査研究では、2025年には約650-700万人（有病率18.5-20.0%）、2040年には約800-950万人（有病率20.7-24.6%）になると推計されている¹⁶⁾。

また、65歳未満で発症する若年性認知症については、2006年から2008年に実施された実態調査によると、全国における患者数は約3.78万人と推計されている¹⁷⁾。

60歳以上では、認知症の罹患率は5-6歳の年齢が上がるごとに約2倍になるとされており、この約40%の増加は主として高齢者の割合の増加によるものである。認知症は患者やその家族および社会全般に多大な費用がかかる。認知症の社会コストは2014年の推計値で医療費が1兆9114億円、介護経費が6兆4442円（介護保険・個人負担など）、家族介護であるために支払われなかった報酬や遺失賃金が6兆4442億円、合計14兆5440億円とされている¹⁸⁾。これらの理由で、認知症の予防法や治療法の開発が緊急の課題であり、そのための研究ツールとしてPETによる脳検査法が重要な位置を担っている。

3.1.2 認知症の定義

認知症の定義はいくつか提唱されているが、概念的には正常に達した知的機能が後天的な器質性障害によって持続性に低下し、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態で、それが意識障害のないときにみられる¹⁹⁾。

3.1.3 認知症の概要

認知症患者は記憶、見当識、知識、行為、認知、言語、感情および人格などの種々の高次脳機能が複数障害されることにより、自分の置かれた状況に対しての判断や行動が障害された状態となる。認知症は多様な原因で引き起こされる症候群と位置付けられ、多くの疾患が含まれ、その病態や症状は極めて多彩である²⁰⁾。これらの臨床症状は、脳の障害が原因であり、障害される脳の部位と症状は対応している。

3.1.4 認知症の原因疾患

認知症は脳の持続性の故障であり、その原因疾患は大きく変性型認知症と血管型認知症に分類される。さらに、変性型認知症はアルツハイマー病と非アルツハイマー病に分類される。変性型認知症は、死後の脳の病理学的な検索でヘマトキシリン・エオジン染色やニッスル染色などのさまざまな染色法や鍍銀染色法によって、神経細胞脱落などの所見が蓄積され、次第に疾患概念が形成されてきた。現在では、アルツハイマー病（AD）を筆頭に、レビー小体型認知症 Dementia with Lewy bodies（DLB）、前頭側頭葉変性症 Frontotemporal lobar degeneration（FTLD）、大脳皮質基底核変性症 Corticobasal degeneration（CBD）、進行性核状性麻痺 Progressive supranuclear palsy（PSP）などさまざまな疾患に分類されているが、その診断名には神経病理学的所見そのものや異常構造物を発見した神経病理学者の名を冠しているものが多い²¹⁾。

2009 年の朝田による晩発性認知症（65 歳以上で発症）の調査では 546 名を対象に頭部の magnetic resonance imaging（MRI）を実施し、訪問調査員と専門医による診察を基本とする 3 次調査を行っている。その結果では、アルツハイマー病（AD）が 67.4%と最も多く、血管性認知症が 18.9%、レビー小体型認知症（DLB）は 4.6%であった²²⁾。（図 3.1.4.1）

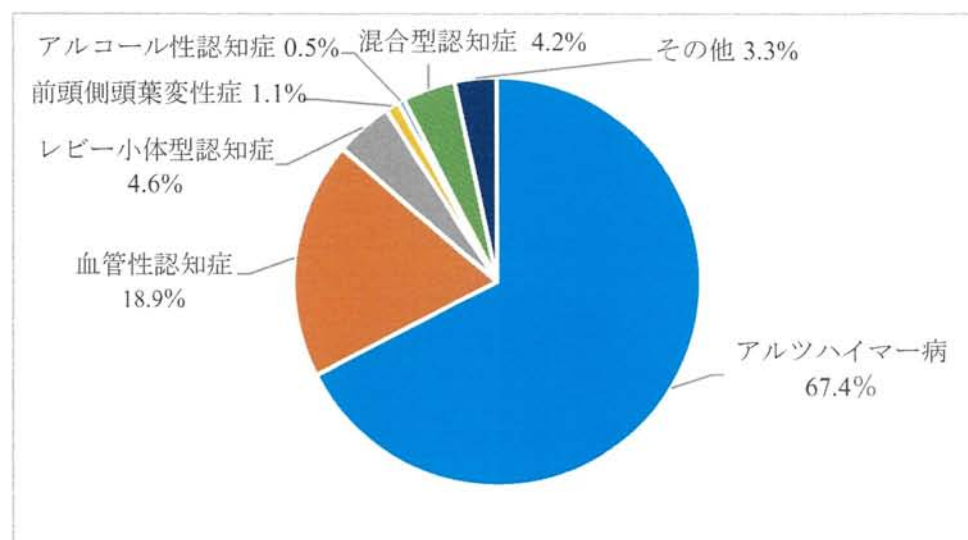


図 3.1.4.1, 65 歳以上の認知症の背景疾患の割合

2009 年の朝田による若年性認知症（65 歳未満で発症）の調査では、背景疾患として血管性認知症が 39.8%と最も多く、次いでアルツハイマー病（AD）が 25.4%となった。これはアルツハイマー病が最多の認知症である 65 歳以上の認知症とは異なっており、特に男性ではこの傾向がみられた。また、若年性認知症に多いとされる前頭側頭葉変性症（FTLD）は 3.7%であった¹⁷⁾。（図 3.1.4.2）

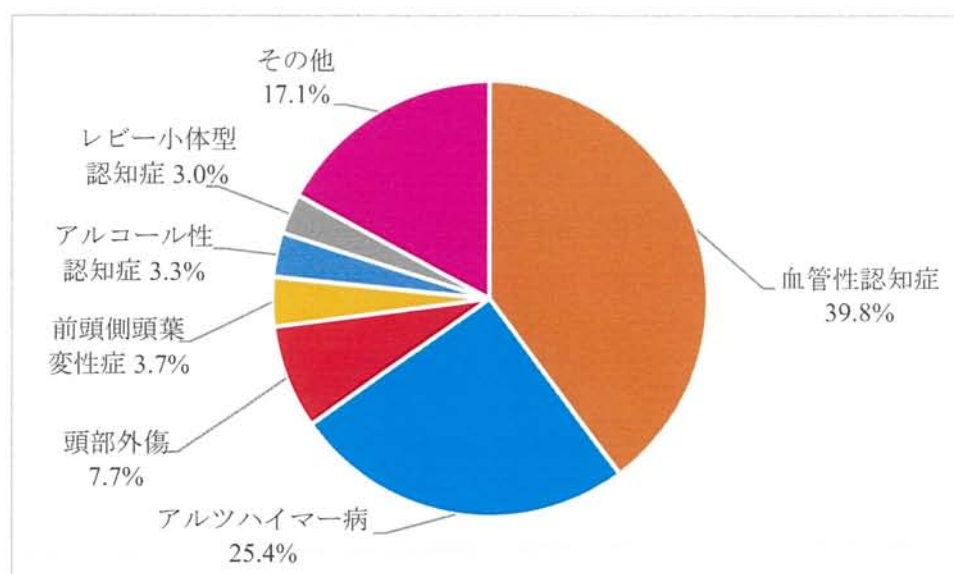


図 3.1.4.2. 若年性認知症の背景疾患の割合

3.1.5 治療薬開発の現状

認知症の薬物療法は、従来から非薬物的なケアやリハビリテーションに対して補助的な治療法として位置づけられてきた。もっとも代表的な認知症であるアルツハイマー病においても、いまだ根治療法は確立しておらず、現在に至るまでに「ケアが主、薬物は従」という認知症の治療構造は変わっていない。しかし、近年の分子生物学の進歩により、背景疾患の原因や病態に基づいた薬物の開発が可能となり、認知症の薬物治療に関するエビデンスが急速に集積されつつある²³⁾。

日本で承認されているアルツハイマー病（AD）に対する医薬品は、ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン（貼り薬）、メマンチン塩酸塩であり、重症度に違いはあるが、いずれもアルツハイマー病における認知症症状進行抑制である。しかし、効能・効果は全て認知症症状進行抑制にとどまり、症状改善薬であり、その病態の根治的治療には至っていない²⁴⁾。これらのうちの前 3 種類の医薬品は、AD 患者の脳内の神経伝達物質アセチルコリンの濃度を高めれば記憶を改善できるというコリン仮説に基づいて作成されたアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり²⁵⁾、残りの 1 つは脳内神経伝達物質グルタミン酸による神経伝達を調整する薬剤である。

現在、ワクチン療法やγセクレターゼ阻害薬など種々の方法を用いて AD の根本的治療が世界的に開発中であり、臨床試験も行われている²⁶⁾。

3.2 認知症の診断方法

3.2.1 認知症診断の手順

認知症の診断に際し、病歴の聴取、身体診察（神経診察を含む）、神経心理検査、血液検査および画像検査などで診断や鑑別を行う。画像検査として、単純 computed tomography (CT) または MRI による形態画像と脳血流 SPECT または脳血流 PET による機能画像が有用である。脳波検査は痙攣性疾患（側頭葉てんかんなど）との鑑別に用いられる。認知症の中で甲状腺機能低下症やビタミン B₁、B₁₂ 低下症などの内科疾患や正常圧水頭症や慢性硬膜下血腫などの脳外科疾患は治療可能な認知症として早期の鑑別が重要である²⁷⁾。

3.2.2 頭部 CT

CT 検査は、人体の多方向から X 線を照射し、透過された X 線を検出器で測定することで組織の X 線吸収値を求め、画像表示を行う検査方法である。短時間で撮影できるため長時間安静が取れない人にも施行可能であり、外来患者に対して同日緊急検査が可能な施設が多いというメリットがある。しかし、正常組織と病変のコントラストや萎縮や形態の評価といった面では MRI に劣る。また、X 線を照射するため被検者の被曝の問題がある。

実臨床では、MRI が禁忌の症例や転倒や頭部外傷の既往がある症例、軽度の意識障害や片麻痺などの神経学的異常を伴う症例、亜急性の経過をとる症例に行うことが多い。ある程度進行したアルツハイマー型認知症では、頭部 CT でも側頭葉内側部の萎縮をとらえることができる²⁸⁾。

3.2.3 MRI

MRI は核磁気共鳴現象を利用して生体内部の情報を画像化する方法である。CT よりも形態の評価や正常組織と病変のコントラストなどに優れ、撮像法の適切な選択により病変の背景病理を類推することが可能となるメリットがある。CT と異なり放射線被曝が全くない非侵襲的な検査である。その一方、MRI 検査室内は常に高磁場が発生しており、磁性体持ち込みによる事故のリスクがあるため、MRI 検査室の安全管理が重要となる。また、MRI から発生する radio frequency (RF) パルスによる体内金属の発熱の危険がある。

MRI ではそれぞれの認知症の原因疾患が呈する特徴的な画像所見をとらえるために、最適な撮像条件を理解する必要がある。脳萎縮のような形態の評価には、T1 強調画像が標準的に撮像される。アルツハイマー病で早期にみられる内側側頭部の選択的萎縮を評価するには冠状断を用いると海馬や海馬傍回の形態や萎縮の程度が認識しやすくなる。進行性核上性麻痺でみられる中脳被蓋の萎縮は、矢状断面を用いるととらえやすい。グラディエントエコー法による薄いスライス厚の 3 次元 T1 強調画像を撮像すると、横断像、矢状断、冠状断の 3 方向で視覚的評価が容易になるとともに、voxel based morphometry (VBM) などの画像解析も可能となるため有用である。そのほかにも拡散テンソル画像を用いて神経束の拡散異方性低下や拡散能上昇の有無などを評価する方法や安静時や課題時の機能的 MRI なども認知症診断への応用が研究されつつあるが、日常診療での適用にはまだ至っていない²⁸⁾。

3.2.4 脳血流 SPECT

SPECT 検査では、シングルフォトン核種を標識したトレーサーを投与し、脳の分布の断層像を撮像する。CT と一体化した SPECT/CT が広く用いられており、深部の放射線の吸収補正減衰の精度が向上し、また重畳画像による位置情報の精度向上も得られている。

脳血流 SPECT で一般的に利用可能な薬剤は、 ^{123}I -N-isopropyl-p-iodoamphetamine (^{123}I -IMP)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Hexamethylpropyleneamine oxime ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethyl cysteinate dimer ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) である。脳血流量の定量評価では、血管障害の場合は定量値を測定し、局所脳血流量の絶対値に低下の有無を問題とする場合が多い。健常者においても脳血流量には左右差があり、一般に優位半球で脳血流は高くなっている。また、各領域によって定常状態の血流分布が異なり、特に初期アルツハイマー病で低下がみられる後部帯状回-楔前部は安静時血流が元々高く、病的な軽微な低下を視覚的にとらえるのは困難となっている²⁸⁾。このため、視覚的判定を補う目的で、統計画像法による正常データベースとの比較判定が広く用いられている。

3.2.5 MIBG 心筋交感神経シンチグラフィ

自律神経の 1 つである交感神経は、神経終末からノルアドレナリンを分泌する。 ^{123}I -3-iodobenzylguanidine (MIBG) は、グアナチジン類似の構造式をもつノルアドレナリンの生理的アナログである。MIBG はシナプス前の交感神経終末でノルアドレナリンと同様に摂取され、シナプス小胞で貯蔵され、シナプス小胞から放出される物質である。放出されたあとはシナプス後の交感神経受容体とは結合せず生理的活性を示さない。心臓には交感神経が密に存在することにより、 ^{123}I で標識された MIBG により心臓交感神経を画像化することができる。交感神経終末以外で心臓に分布する割合は 10%以下と少なく、特異性の高い画像化が可能である。MIBG 心筋交感神経シンチグラフィは、パーキンソン病と症状が類似した他のパーキンソン症候群との鑑別、またレビー小体型認知症と症状が類似した他の認知症性疾患との鑑別に有用である²⁸⁾。

3.2.6 ドパミントランスポーターSPECT

パーキンソン病やレビー小体型認知症は、黒質線条体ドパミン神経細胞が変性する疾患であり、その神経終末に存在するドパミントランスポーター密度が低下していることが知られている。 ^{123}I -ioflupane (^{123}I -FP-CIT) は、線条体ドパミン性ニューロンのシナプスにおけるドパミントランスポーターに高い親和性を有する。本剤は投与 3-6 時間後の短時間で高画質の画像が得られる。SPECT 検査診断用放射性医薬品として開発された。

正常では、尾状核と被殻からなる線条体に勾玉状の集積が左右非対称に認められる。SPECT の分解能から尾状核と被殻の集積を区別することは困難なことが多い。また、分解能の点から尾状核体の集積は低く見え、尾状核尾の集積はみられない。脳幹部において、中脳被蓋に軽度の集積が見られる。 ^{123}I -FP-CIT はセロトニントランスポーターにも結合するが、その親和性はドパミントランスポーターへの親和性の約 1/3 と低いため、セロトニントランスポーター密度の視覚的評価はできない²⁸⁾。

3.3 認知症の種類

3.3.1 アルツハイマー病 Alzheimer's disease (AD)

アルツハイマー病は変性型認知症で最も頻度が高い疾患であり、症状は多くは記憶障害から始まり、発症や進行は比較的緩徐で初期には日常生活に強い支障を来すことはない。しかし、進行するにつれて記憶障害や見当識障害および失行が強くなる²⁹⁾。

PET では、早期や軽傷では後部帯状回、楔前部、側頭頭頂連合野より糖代謝が低下し、進行するにつれて前頭連合野も低下していく。橋、線条体では比較的糖代謝が保たれる³⁰⁾。

3.3.2 レビー小体型認知症 Dementia with Lewy Bodies (DLB)

大脳皮質を含む広範な中枢神経系に病理学的に多数のレビー小体を認め、進行性のパーキンソン症状を主症状とする変性型認知症である。変性型認知症の中では AD について多いとされている。発症や症状は緩徐であり、AD と同様の症状がみられるが記憶障害は軽いことが多い。症状は、変動する認知障害や幻視、病初期よりみられるパーキンソン症候が特徴的である²⁹⁾。

PET では、AD に類似した糖代謝低下のパターンを示すが、AD との鑑別点は一次視覚野を含む後頭葉においても糖代謝の低下がみられる点である。また、認知機能障害の程度の変異に糖代謝低下の程度が大きく、認知症の程度が軽いにも関わらず PET で上記のパターンを呈していれば、レビー小体型認知症の可能性が高いといえる³¹⁾。

3.3.3 前頭側頭葉変性症 frontotemporal lobar degeneration (FTLD)

前頭側頭葉の前方に萎縮が限局し、失語症などの大脳の巣症状を呈する疾患のことを従来ではピック病と呼ばれていた。従来のピック病を含め前頭側頭葉に主座を置く疾患は、臨床的にも病理学的にもさまざまな分類がされ、混乱していた。近年、前頭側頭葉変性症 (FTLD) という概念が国際ワーキンググループにより提唱され、その臨床診断基準が発表された。

FTLD は臨床症状から主に以下の 3 型に分類されるが、いずれの型も発症や進行は緩徐であり初老期の発症が多い。行動障害型前頭側頭型認知症 behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) は前頭前野の萎縮を主体とする。意味性認知症 semantic dementia (SD) では語義の理解や意味の障害が特徴である。進行性非流暢性失語症 progressive nonfluent aphasia (PNFA) では、表出言語の障害が特徴である。PET 所見は、その病名の通り前頭側頭葉の糖代謝低下が特徴であり、MRI でみられる萎縮の範囲よりも広い領域で低下がみられる。

FTLD においても頭頂連合野の代謝低下も起こることがある。このため、同部に低下がある場合は AD と即断できない。FTLD では頭頂連合野の低下よりも前頭葉の低下が強い点、大脳基底核での低下は AD では認めない点が重要である³¹⁾。

3.3.4 大脳皮質基底核変性症 Corticobasal degeneration (CBD)

病理学的には、左右差を持った中心前回や中心後回を含む前頭葉後部および頭頂葉の限局性萎縮、大脳皮質のタウ陽性の神経細胞、淡染性の膨化した神経細胞、神経細胞内封入体などを特徴とする。症状は運動障害、皮質感覚障害、認知機能障害などの大脳高次脳機能を示し、早期には左右差を認める。他人の手徴候という特徴的な症状を呈することがある。

PET 所見としては、認知機能障害を伴うと AD 類似の代謝低下パターンを呈することが多い。臨床症状に見合った左右差が強い代謝低下を見るのが特徴で、大脳基底核、線条体、視床、一次運動感覚や代謝低下にも伴うことが AD との鑑別に有用である²⁹⁾。

3.3.5 進行性核上性麻痺 Progressive supranuclear palsy (PSP)

垂直眼球運動障害、項部ジストニア、仮性球麻痺とともに認知機能障害を主症状とする疾患である。多くは 50 歳代に発症し、進行は緩徐である。病理学的には上丘、黒質、歯状核、淡蒼球、視床下核、視床などに神経原線維変化を伴った神経細胞の脱落を認める。

¹⁸F-FDG PET では、中脳、橋、前頭葉、線条体、視床の糖代謝低下をみることが多く、大脳皮質では内側・外側前頭葉優位の低下が主である。進行すれば頭頂連合野も低下するが、一次運動感覚野の代謝は保たれる。臨床的には CBD との鑑別が困難となる場合もあるが認知機能障害を伴う場合では、PSP では前方優位の低下である (CBD では後方優位である) ことが鑑別の一助となる²⁹⁾。

3.4 中枢神経系に蓄積する蛋白質とアミロイドカスケード仮説

3.4.1 異常蛋白蓄積と脳変性疾患

PET を用いた生体イメージングは、正常脳に存在する生理活性物質だけではなく、疾患に特異的に産生・蓄積量が増大する蛋白分子のイメージングにも応用可能である。この分野で最も研究が進んでいるのは、アルツハイマー病の病理像のイメージングである。アルツハイマー病における老人斑（アミロイド β ）と神経原線維変化（タウ）に代表されるように多くの神経変性疾患では、神経細胞の胞体内や核内などに特徴的な病的構造物（線維性凝集体）が出現する。近年、これらの構成成分としてアミロイド β 、タウ、 α シヌクレインおよび TAR DNA-binding protein of 43 kDa（TDP-43）などが同定され、神経変性疾患の多くは「蛋白蓄積病」とみなされるようになった³²⁾。

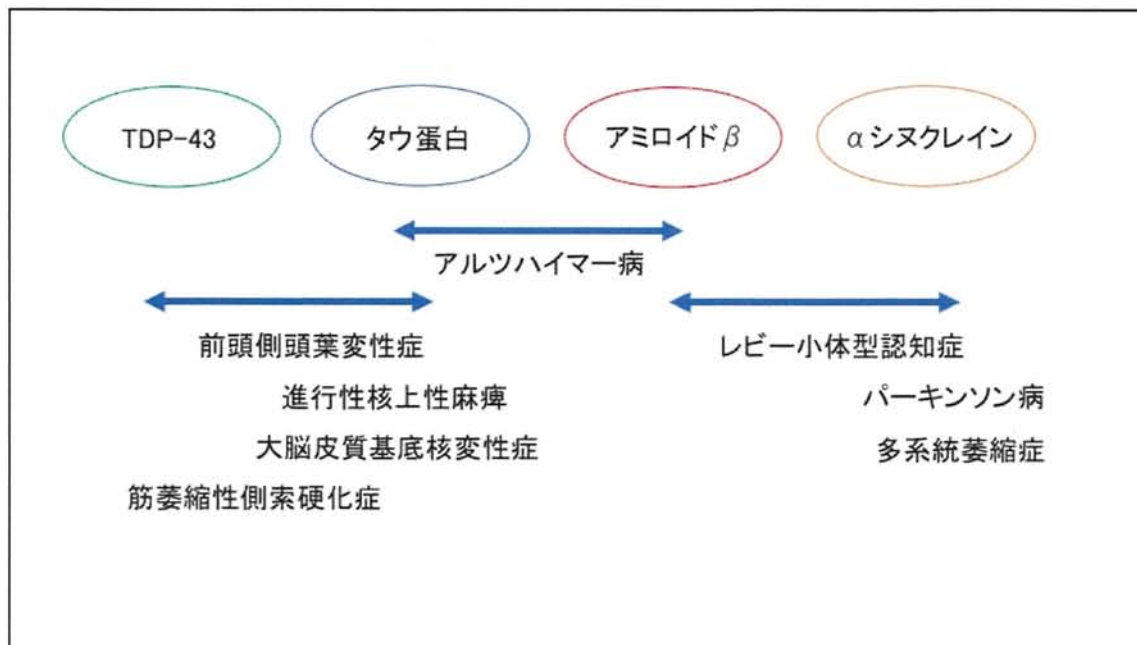


図 3.4.1, 中枢神経系に蓄積する主な蛋白質と変性疾患

3.4.2 アミロイドカスケード仮説

AD 発症では、アミロイド β が AD 発症のカスケードの最上流にあるというアミロイドカスケード仮説が広く受け入れられている。アミロイド β の沈着が神経細胞障害を起こし、タウの異常な凝集を引き起こして神経細胞の機能障害をもたらす、認知症が顕在化するという仮説である。現在開発中の AD 治療法の多くは、この仮説を前提にしている²⁸⁾。

臨床的な認知症が出現する約 20 年前からアミロイド β の沈着（老人斑）が出現し始め、認知症が発症する時期にはアミロイド蓄積はほぼ飽和しており、認知症が出現する約 10 年前から病的なタウが蓄積する神経原線維変化が脳内に出現し、このタウ病理が出現することによって神経細胞死とそれに続く臨床的な認知機能障害が出現するという、いわゆる「井原のモデル」が広く受け入れられている³³⁾。

3.4.3 アミロイド β

アミロイド β とは、コンゴレッド染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡で緑色偏光を示す細胞外沈着物の病理学的総称で、電子顕微鏡では 8-15 nm の線維構造を示す。老人斑 senile plaques も同じアミロイド β 蛋白質から構成されていることが証明された。脳内ではアミロイド β は細胞外沈着物である老人斑と血管壁の 2 つの部位に沈着する。アルツハイマー病 (AD) の病理診断では、アミロイド β の凝集体（老人斑）の広範な蓄積は不可欠な所見であり、アミロイド β の脳内沈着は AD の最も早期病変と考えられている²⁸⁾。

3.4.4 タウ

老人斑と並んで AD の病理学的特徴である神経原線維変化は、リン酸化されたタウ蛋白質が神経細胞内に凝集したものである。タウは細胞骨格形成や細胞内輸送にかかわる微小管の重合促進と安定化に関与する。タウがリン酸化されると微小管の安定性が失われ、細胞障害が生じる。タウには微小管との結合に関わるリピート配列が 3 つ挿入された 3 リピート (3R) と 4 つ挿入された 4 リピート (4R) とがあり、成熟した人では発現している 3R と 4R の比はほぼ 1:1 である。AD で蓄積されるタウは 3R と 4R がほぼ同量であるが、PSP と CBD では 4R のみである。タウ蛋白質の蓄積は神経細胞体や軸索のみならず、グリア細胞内にもさまざまな形態で蓄積が認められている。AD における神経原線維変化の脳内分布と量は、細胞障害の最も客観的な指標になりえる³⁴⁾。

タウの異常蓄積をきたす病態は孤発性、家族性疾患も含めてタウオパチーと総称するが、疾患ごとに特徴的な封入体が形成され、蓄積する細胞の種類、蓄積するタウのアイソフォーム、過剰なリン酸化部位断片化などの修飾に違いがある。タウ蓄積は神経変性疾患以外にも炎症や外傷などさまざまな病態で報告されている²⁸⁾。

3.4.5 TDP-43 プロテイノパチー

TDP-43 蛋白の凝集、蓄積を基盤とする疾患は、TDP-43 プロテイノパチーと総称され、筋萎縮性軸索硬化症 Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) や前頭側頭葉変性症 FTLT など挙げられる。TDP-43 の遺伝子 TAR DNA-binding protein (TARDBP) は、染色体 1p36.22 上に存在し、414 個のアミノ酸から構成され、神経系を含め全身臓器の核内に発現して、遺伝子の転写や選択的スプライシングの調整、mRNA の安定化に関わるとされている²⁸⁾。

3.4.6 α シヌクレインとシヌクレイノパチー

α シヌクレイン (α SN) は、脳内のシナプス前終末と核膜に存在する蛋白である。 α シヌクレインの機能は十分には解明されていないが、シナプスの可塑性、小胞輸送のプロセス、シャペロン様の機能、神経伝達の調整因子、シナプス前終末の機能維持、調節、可塑性に関与する可能性が示唆されている²⁸⁾。 α シヌクレインが脳内に凝集蓄積して封入体を形成する疾患をシヌクレイノパチーと総称され、レビー小体型認知症 (DLB) やパーキンソン病 Parkinson's disease (PD)、多系統萎縮症 Multiple system atrophy (MSA) などが挙げられる。

第4章 PETによる認知症診断

4.1 概要

4.1.1 脳PET検査

認知症において有用な脳PET検査としては、脳糖代謝をみる ^{18}F -FDG PET、アミロイドPET、タウPETの実施がいくつかの施設で実現している。他にはトレーサーを合成することによりさまざまな神経受容体あるいは神経伝達物質イメージングを行うことができる³⁵⁾。

4.1.2 ^{18}F -FDGを用いる脳ブドウ糖代謝測定

グルコースは脳の唯一のエネルギー源で、好氣的に代謝される。アストロサイトで最も多く消費されており、脳糖代謝はシナプス活動を反映するものと考えられている。現在、悪性腫瘍の検出目的で全身に広く利用されているグルコースの水酸基を ^{18}F で置き換えたPET用のトレーサーである ^{18}F -FDGも、元来は脳糖代謝計測用に開発されたトレーサーであり、脳の活動性の一面を把握することができる。臨床での ^{18}F -FDG PETは認知機能障害の鑑別診断やてんかんの焦点検索に用いられる。生理的条件下では血流と代謝は比例して、脳の神経活動を反映していると考えられているが、シナプス活動に伴う血流増加は、アストロサイトによる脳細動脈拡張によるものと考えられている。SPECTよりも解像度に優れ、糖代謝の脳内分布を知ることによって変性疾患の診断にも役立つ検査である。米国では2006年にアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別に ^{18}F -FDG PET検査を用いることが、米国食品医薬品局にて承認されているが、日本では保険の適用はない。 ^{18}F -FDG PET画像に統計学的手法を用いた場合、アルツハイマー病かどうかについては90%以上の判別能が報告されている³⁶⁾。

^{18}F -FDG PET検査では、投与後脳内分布の70%ほどが決まるまでの約20分間の間、静かな暗室で安静状態を保たなければ、視覚刺激などの賦活が反映された画像となってしまうので注意が必要である³⁵⁾。脳の糖代謝は血流量に類似しているが、海馬を含む内側側頭葉は正常でも他の大脳皮質に比較して低い。また、小脳では大脳皮質と比べ血流量は高く、糖代謝は低い³⁷⁾。

4.1.3 特異的神経伝達のイメージング

これまでにPETイメージングが脳機能の解明に最も大きな貢献してきた分野は、神経伝達機能の画像化である。トレーサーを用いたイメージングは、受容体や酵素などの蛋白を生体レベルで検出するという意味で広い意味での分子イメージングに相当する。その画像化には、治療薬として開発された化合物の中から特定の神経受容体やトランスポーターおよび酵素に特異的に結合し、トレーサーに適した動態を示す薬剤が選択され、これを ^{11}C や ^{18}F で標識してプローブとして使用することが多い。神経伝達機能のイメージングは疾患例と正常例の比較を通じて臨床診断や病態の解明に活用されるほか、中枢神経作動薬の投与前後で画像比較すれば薬剤の受容体占拠率の計測にも応用できる。最も良く調べられているのは、ドパミン D_2 受容体と抗精神病薬の関係である³⁸⁾。

4.2 アミロイド PET とタウ PET

4.2.1 アミロイド PET 検査

病理学的なアミロイド蓄積の有無は、アミロイド PET あるいは髄液中アミロイド蛋白濃度の低下の評価により判定できる。アミロイド PET によるアミロイド蓄積は明瞭な異常所見としてとらえられることがほとんどであり、陰性から陽性への移行は非常に急速に起こると考えられている。アミロイド蓄積はアルツハイマー病における最も早期のイベントの1つである。アミロイド蓄積の有無を評価することで、アルツハイマー病の早期診断が可能なのではないかと考えられてきた。しかし、アミロイド蓄積が始まってからアルツハイマー病の発症までには15-20年ほどかかるとされており、より正確に発症時期をとらえることができるバイオマーカーが探索されている。認知機能障害のみられない健常者でもアミロイド PET 陽性と判定され、その確率は60歳代で10%、70歳代で25%、80歳代では50%と高齢者においては高率である。発症前の健常者を含めてアルツハイマー病の根治的治療薬開発のための治験においては、スクリーニング目的のアミロイド PET 検査がすでに行われている。しかし、根治的治療法が市場に登場するまでは無症候者に対するアルツハイマー病の発症前診断などのいわゆる検診目的での使用は不適切である。

2003年に報告されて以来、世界的に最も利用が進んでいるトレーサーは ^{11}C -Pittsburgh compound B (^{11}C -PiB)である。しかし、 ^{11}C は半減期が20分であるため院内での自家合成が必要であり汎用性に乏しい。このため、半減期が2時間でデリバリーも可能な ^{18}F により標識された薬剤が次々と開発され、3剤が欧米主要各国とわが国で診断薬として承認されている。これらの ^{18}F により標識された薬剤は、米国食品医薬品局で承認を受ける際に画像評価法についても厳しい規制を設けられている。また、各薬剤に定められた方法にてトレーニングを受け、資格を持った読影医が評価しなければならないことになっている³⁵⁾。

4.2.2 タウ PET 検査

アミロイド PET のみではADの診断には不十分であり、もう一つの必須病理の神経原線維変化の構成要素であるタウ蛋白のイメージングが診断精度の向上に必要と考えられる。アミロイドとタウ蛋白は相互に影響をしながら神経細胞障害をきたすと考えられている。しかし、凝集したアミロイド β の量と比較して凝集したタウ蛋白の量は、より神経細胞障害や認知機能低下と関連し、ADの重症度を反映するバイオマーカーと考えられている²⁾。

アミロイド β の蓄積がアルツハイマー病を発症する前に飽和してしまい、アミロイド PET による発症時期の推測は難しい。このため、アミロイド β は標識せずタウを標識できる PET 薬剤の開発が期待されていた。2013年に実現して世界に先駆けて日本からの報告がなされた¹⁾。新規薬剤も順次開発され、研究利用が進められている。タウを標識できる薬剤としては、2013年に報告された ^{11}C -PBB3に加え、 ^{18}F -THK シリーズ、 ^{18}F -AV-1451 (^{18}F -T807) の3剤が知られている。現在、他のタウオパチー疾患での評価も進められている³⁵⁾。しかし、初期に開発されたタウ薬剤には非特異的集積、別名 off target binding が存在する。これは診断薬として短所となるため、改善した薬剤の開発が行われている。

4.2.3 ^{18}F -THK5351 PET 検査

^{18}F -THK5351 は、当タウ蛋白病変の PET 診断薬として東北大学で開発された (図 4.2.3)。 ^{18}F -THK5351 は、AD に認められる 3 リピータウと 4 リピータウの混合病理だけでなく、4 リピータウ単独の病変にも結合することが報告¹⁾されているが、タウ以上にグリア細胞の特にアストロサイト内に局在するモノアミン酸化酵素 B monoamine oxidase B (MAO-B) とメラニン含有細胞に結合することが明らかになった²⁾³⁾。この点は、タウを標的とした診断薬としては短所である。しかし、神経変性におけるアストロサイトの活性化 (グリオース) を感度よく可視化することができるという他の PET 診断薬にはない特性が判明した。グリオースの活性は、現状では PET 診断薬の中で ^{18}F -THK5351 のみが可能であり、脳変性疾患の病変の局在を高集積として明瞭に可視化できる点でユニークな特徴がある。

本研究では、 ^{18}F -THK5351 の脳 PET 画像において、脳変性疾患の病変の局在をより明瞭に可視化するために症例特有集積を評価する方法の開発を行い、検討を行った。

本研究では、 ^{18}F -THK5351 の画像を Standardized uptake value ratio (SUVR) という半定量画像にして一連の処理を行った。脳内の特定領域への集積値によって基準化された画像を SUVR という。脳 PET 撮像画像の評価は、視覚的に PET 画像の読影を行う一方で評価をしたい関心領域 regions of interest (ROI) と小脳などの参照領域の比である SUVR を定量値として PET 画像評価の補助に使用することができる。認知症患者の脳において小脳は変化しにくい場所であるため、関心領域で測定し小脳を 1 として脳の他の部分を表示する。

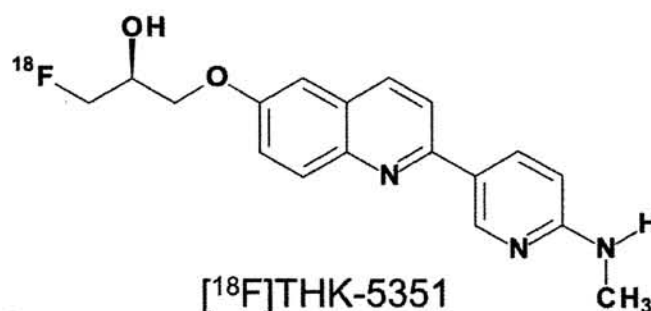


図 4.2.3, ^{18}F -THK5351 の構造式⁴⁰⁾

4.3 統計画像診断

4.3.1 脳核医学検査の統計学的画像診断

脳核医学の分野では、研究対象となる領域に手作業で関心領域を設定し、その関心領域内の RI の集積を算出し、動態解析や得られた値を統計解析にかけて有意な変化があるか調べてきた。このような方法では、次のような問題が発生する。第一に関心領域が正しく目的の場所に一致していない可能性がある。第二に関心がない場所が発生し解析から外れる。第三に被検者ごとに脳の形や大きさが異なる。第四に観察者間や観察者内の再現性の問題が発生する。第五に関心領域を設定する際に観察者の恣意が入る可能性が捨てきれない。第六に関心領域の形や大きさが計測値に影響する問題がある。また、日常診療においても脳血流 SPECT や PET 画像の読影は視覚的に行われ、読影者の経験や知識の程度により所見がばらつくということが起きてくる。

近年、コンピュータの技術革新により画像処理技術も飛躍的に発展したため、全脳のすべてのボクセルを対象に人間の恣意が入ることなく、数学的に客観的な解析ができるようになった。脳の賦活試験の解析や、病態時の局所脳血流分布異常を検出する目的で統計画像処理のソフトウェアが汎用されるようになってきた⁴¹⁾。

4.3.2 Statistical parametric mapping (SPM)の概要

SPM は、1991 年ごろからロンドンのハーマスミス病院の K.Friston らによって開発され、最初の「SPM94」の登場から順次バージョンアップしている。現在は、「SPM12」が最新版である。SPM は MathWorks 社が開発している数値演算やマトリックス演算ソフトウェアである MATLAB 上で動くソフトウェアであり、広く普及している。

SPM は functional MRI (fMRI)、SPECT、PET を用いて脳の高次機能局在を研究するために特化されて開発されたソフトウェアであるため、正常脳で使用される前提で設計されている。高次脳機能の解析では、脳のどこが賦活されるか予めわかっていないので「どの部位も脳血流の有意な変化はない」という仮説 (null hypothesis) に基づき、統計学的に処理される。

すなわち、脳の位置のズレ、測定装置のノイズや測定誤差、生理的な状態の変動に伴う全脳血流の変化および個体差などにより各ボクセルの数値は、統計学的なノイズを含んでいるが、この中から特定の高次機能活動に伴って統計学的に優位な信号レベルが変化している領域を検出する仕組みになっている。このため解析に観察者の意図が入る余地のない客観的な結果と言える。SPM は脳血流画像の解析以外にも脳糖代謝、神経伝達、異常蛋白蓄積などの画像解析に広く応用することができる⁴¹⁾。

4.3.3 SPM の処理手順

SPM による画像処理手順はバージョンを問わず基本的に同じであり、次のような流れに沿って行われる。最初に撮像した DICOM 画像を閲覧して、アーチファクトの有無など画像が適切に撮影されているかを確認する。画像形式を DICOM 形式から ANALYZE 形式や NIFTI 形式などの入力形式に変更する。脳画像の前処理 preprocessing を行う。前処理が終了したらデータをもとにボクセルごとに統計解析を行う。

a 前処理

前処理では最初に同一被検者の同種モダリティ脳画像間の位置合わせ (realignment) や異種モダリティ画像間の位置合わせ (coregistration) をして画像の位置ずれを補正する。次に異なる頭のサイズや形を持った複数の被検者のデータを統計処理するため、各個体の脳を標準脳に変形する。この変形には三次元非線形変形が用いられており、標準化 normalization とよぶ。最後に標準化しても吸収しきれない被検者の脳構造の個人差を吸収するため、画像に平滑化フィルター Gaussian smooth kernel をかけて平滑化 smoothing を行う。PET 画像はもとよりピクセル単位で核医学特有のランダムノイズがのっているため、ノイズを減少させて S/N をよくするためにも平滑化は有効である⁴¹⁾。

b 統計処理

前処理が終了した画像をもとにボクセルごとに統計学的検定を行う。スキャンごとにアイソトープの投与量の差や生理的な変動があり、全脳のボクセル平均値自体が変動する。このため、はじめに全脳のボクセル平均値を一定にする正規化を行う。

本研究では、一般線形モデルをもとに画像をボクセルごとに統計解析を行い、画素値を推定した。有意差のある部位はそのボクセルサイズやピーク値の座標などが表示される他、標準脳のテンプレートに重ねる、立体透視図に投影表示する、標準脳の三次元表示にレンダリング表示することなどができる⁴¹⁾。

4.3.4 VBM の概要

脳形態は加齢や種々の精神疾患により変化することが知られており、これまでに多くの研究が行われてきた。その多くは視覚的に評価をする方法と海馬や脳室など領域を特定しやすい部位に関心領域を設定し、頭蓋内容積で補正した体積を測定するという関心領域法 regions of interest (ROI) method を採用している。しかし、脳の領域の中には目で見て特定することが困難である領域も多く、それらの領域では疾患により容量の低下があったとしても見過ごされてきた可能性がある。

VBM は、特定の領域ではなく全脳を対象に灰白質や白質の密度や体積をボクセルごとに探索的に評価する方法であり、広く用いられるようになってきている。SPM では VBM のような脳形態画像の解析も行うことができ、VBM では大きく分けて灰白質と白質を抽出する前処理と統計的推定を行う部分に分かれる。

VBM では、はじめに灰白質の容積変化を知るために、3 次元 T1 強調像を灰白質と白質、脳脊髄液に分割化 segmentation する。次に統計をかけるために個々人の脳の画像を同じ形態に変形する。これを解剖学的標準化 spatial normalization という。解剖学的標準化は線形変換 linear registration と非線形変換 warping からなる。標準化された画像に平滑化を行うことで各ボクセルの値を正規分布に近づけて解剖学的標準化のみでは吸収しきれない個人差を減らし、画像をより統計解析に適合するように信号値を正規分布近くに分布させ、信号雑音比 (S/N) を向上させることを目的として平滑化を行う⁴²⁾。

4.3.5 Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) 変換

DARTEL とは、前処理の一つの方法であり、被検者間の位置合わせの精度を高めるためのアルゴリズムである。この手法では、分割化された MRI の灰白質と白質の位置合わせを同時に行い、脳の形態情報を持つ流れ場画像とテンプレート画像を作成する。DARTEL 変換後に作成されたテンプレート画像と流れ場を用いて MNI 空間に標準化を行う。その後、脳の容量を計測できるようにするモジュレーションと平滑化を行うことで前処理は終了する⁴²⁾。

第5章 ^{18}F -THK5351 脳 PET 画像における症例特有集積の評価法開発

5.1 目的

近年、認知症および中枢神経疾患の研究においてアミロイドイメージングとタウイメージングが注目されている。しかし、これらの診断薬には本来目的としない結合部位への集積である非特異的集積を有するという短所がある。 ^{18}F -THK5351 はタウ蛋白病変の診断薬として開発されたが、アストロサイト内に局在する MAO-B とメラニン含有細胞に非特異的な集積をするということが明らかになった。この点は、タウを標的とした診断薬としては短所である。しかし、神経変性におけるアストロサイトの活性化（グリオシス）を可視化することができるという他の PET 診断薬にはない特性が判明した。グリオシスの活性は、現状では PET 診断薬の中で ^{18}F -THK5351 のみが可能であり、脳変性疾患の病変の局在を高集積（ホットスポット）として明瞭に可視化できる点でユニークな特徴がある。 ^{18}F -THK5351 においても非特異的集積が問題となっており、これが除去できれば脳変性疾患の局在診断薬として大いに活用できることが期待される。

本研究では、 ^{18}F -THK5351 脳 PET 画像において、統計画像法を利用して各症例における非特異的集積を除去した症例特有集積を評価する方法の開発を行い、その有用性を検討する。症例特有集積を画像化することで、従来の後期画像よりも診断する際の視覚的評価が容易になり、また定量的な評価が可能となることが期待される。

5.2 方法

本研究の対象者およびデータ収集法、データ解析法について概述する。

なお、本研究は東京都健康長寿医療センター研究所の倫理委員会の承認済みで病態臨床研究として実施されており、また首都大学東京荒川キャンパス研究倫理委員会の研究倫理審査の承認も受けている。

5.2.1 対象者

本研究の対象者は、認知機能正常者 Cognitively normal (CN) 14 名（平均年齢 65 ± 15.9 、男性 7 名、女性 7 名）、アルツハイマー病 (AD) 5 名（平均年齢 72 ± 9.7 、女性 5 名）、進行性核上性麻痺 (PSP) 5 名（平均年齢 77 ± 4.7 、男性 5 名）、大脳皮質基底核変性症 (CBD) 5 名（平均年齢 76 ± 6.8 、男性 4 名、女性 1 名）、前頭側頭葉変性症 (FTLD) 4 名（平均年齢 69 ± 11.4 、男性 1 名、女性 3 名）である。

5.2.2 データ収集法

PET 装置（図 5.2.2.1）と MRI 装置 2 台（図 5.2.2.2）を用いて各画像を撮像した。

PET 装置は、GE Healthcare 株式会社（Milwaukee、USA）の Discovery PET/CT 710 を使用した。185 MBq の ^{18}F -THK5351 を被検者に静脈内投与し、投与後 40–60 分の画像を撮像してデータを収集した。 ^{18}F -THK5351 の後期画像は局所放射能画像であり、単位は Bq/ml である。再構成には、3D OSEM 法（Iteration 4, Subset16, Post Filter Gaussian 4 mm）と TOF を使用した。マトリクスサイズは $128 \times 128 \times 47$ であり、ボクセルサイズは $2 \times 2 \times 3.27$ mm である。



図 5.2.2.1, Discovery PET/CT710 の外観

MRI は、GE Healthcare 株式会社の MRI Signa HDxt 1.5 T と Discovery MR750W 3.0 T を使用した。撮像シーケンスは 1.5 T では SPGRAX 1.5 mm（TR：23 ms、TE：9 ms、マトリクスサイズ： $256 \times 256 \times 116$ 、ボクセルサイズ： $0.977 \times 0.977 \times 1.5$ mm）を使用し、3T では Accelerated Sag IR-FSPGR（TR：7.648 ms、TE：3.092 ms、マトリクスサイズ： $256 \times 256 \times 196$ 、ボクセルサイズ： $1.055 \times 1.055 \times 1.2$ mm）を使用した。



図 5.2.2.2, MRI Signa HDxt 1.5 T（左）と Discovery MR750W 3.0 T（右）の外観

5.2.3 データ解析法

撮像した ^{18}F -THK5351 の脳画像から投与後 40-60 分の後期画像を用いた。この時間枠で収集した後期画像は、定量解析を行って推定した場合の distribution volume ratio (DVR) と良好な相関があることが確認されており⁴³⁾、実用的な簡易収集法として推奨されている。後期画像から小脳皮質の値を 1 として基準化した SUVR を作成した。統計処理に入る前の前処理として、個々の SUVR を線形および非線形変換によって標準脳の形態に合わせる必要がある。今回は 2 つの手法による解剖学的標準化を試み、その比較を行った。詳細は 5.2.4 の a で記述する。2 つの手法による検討の結果、今回は統計解析ソフト SPM8 の標準的な機能である DAETEL 変換という処理により MRI を用いて個々の ^{18}F -THK5351 の SUVR を標準的な脳に変形する方法を採用した。解剖学的標準化後に、感度を向上させて脳機能局在の個人差をなくすために平滑化処理を行なった。今回は経験的に妥当であると考えられている半値幅 FWHM 12 mm のガウシアンフィルタで平滑化処理を行なった。

上記の処理を行なった認知機能正常者 14 名の ^{18}F -THK5351 の SUVR から正常者データベースを作成した。また、認知機能正常者および各患者の ^{18}F -THK5351 の SUVR を以下の一般線形モデルの式に基づき、ボクセルごとに統計学的推定を行った。

画素値 (SUVR) = サブジェクト効果 (症例特有集積量) + グループ効果 (非特異的集積量) + エラー

以下の処理は SPM8 の PET 用統計モデルを用いた。具体的なパラメータの設定は付録に示す。脳の局所のボクセルごとに患者 1 名と正常者データベース 14 名の 2 標本 t 検定を行い、患者ごとに統計値マップ (t マップ) を作成した。統計処理の過程から患者 1 名の患者寄与分である beta_0001.img と認知機能正常者 14 名の正常群寄与分である (正常平均に相当) beta_0002.img が画素ごとに推定される。正常者 14 名の平均画像を非特異的集積相当と定義して、beta_0001.img と beta_0002.img の差分から、患者固有の寄与分を求め、これを症例特有集積量 subject-specific binding 画像 (SB map) と定義した。

SB map の評価方法として、自動的に計測を行う標準的な関心領域セットである Automated Anatomical Labeling (AAL)⁴⁴⁾ と手動で作成した関心領域 (ROI) をそれぞれ ^{18}F -THK5351 の SUVR と SB map に適用して、それぞれの ROI における集積量を測定し、疾患ごとに比較した。2 つの方法の検討の結果は、5.2.4 の b に詳細を示す。検討の結果、手動で作成した ROI による測定法および結果を採用した。認知機能正常群と各疾患群における対象者全員において、代表部位に手動で作成した ROI を適用して SUVR と SB map における集積量を測定し、認知機能正常群および各疾患群の平均と有意確率 p 値を算出した。

これらの結果から視覚的評価と関心領域による評価を行い、個々の症例の診断情報や他の画像との整合性を検討した。比較対象として、同一患者の MRI の T1 強調画像や ^{18}F -FDG の局所放射能画像、早期 AD 診断支援システムである VSRAD (エーザイ株式会社) による萎縮を表す VBM 解析結果の画像、糖代謝の低下を表す ^{18}F -FDG の統計値画像、有意な集積を表す ^{18}F -THK5351 の統計値画像などを使用した。

5.2.4 予備的検討

a 解剖学的標準化法の検討

統計解析ソフトである SPM8 を用いて、 ^{18}F -THK5351 の SUVR の解剖学的標準化を 2 つの方法で行った。

第一の方法は、 ^{18}F -THK5351 の標準脳（テンプレート）を作成し、PET 画像のみで標準的な脳の形態に変形し、SB map を作成する方法である。認知機能正常者 11 名の ^{18}F -FDG の SUV と ^{18}F -THK5351 の SUVR、 ^{18}F -FDG の分布を表す標準脳（テンプレート）を使用した。まず ^{18}F -THK5351 の SUVR と ^{18}F -FDG の SUV を SPM の coregistration 機能により位置合わせを行った。次に ^{18}F -FDG の分布を表す標準脳（テンプレート）を用いて、各認知機能正常者の ^{18}F -FDG の SUV を標準的な脳の形態に変形した。この変形パラメータを ^{18}F -THK5351 の SUVR と位置の合った同一人物の ^{18}F -THK5351 の SUVR に適用し、標準脳空間への変形を行った。この変形した 11 枚の ^{18}F -THK5351 の SUVR を加算平均して、SPM 用の ^{18}F -THK5351 の標準脳（テンプレート）を作成した。この標準脳をもとに各症例の解剖学的標準化を行った（図 5.2.4.1）。

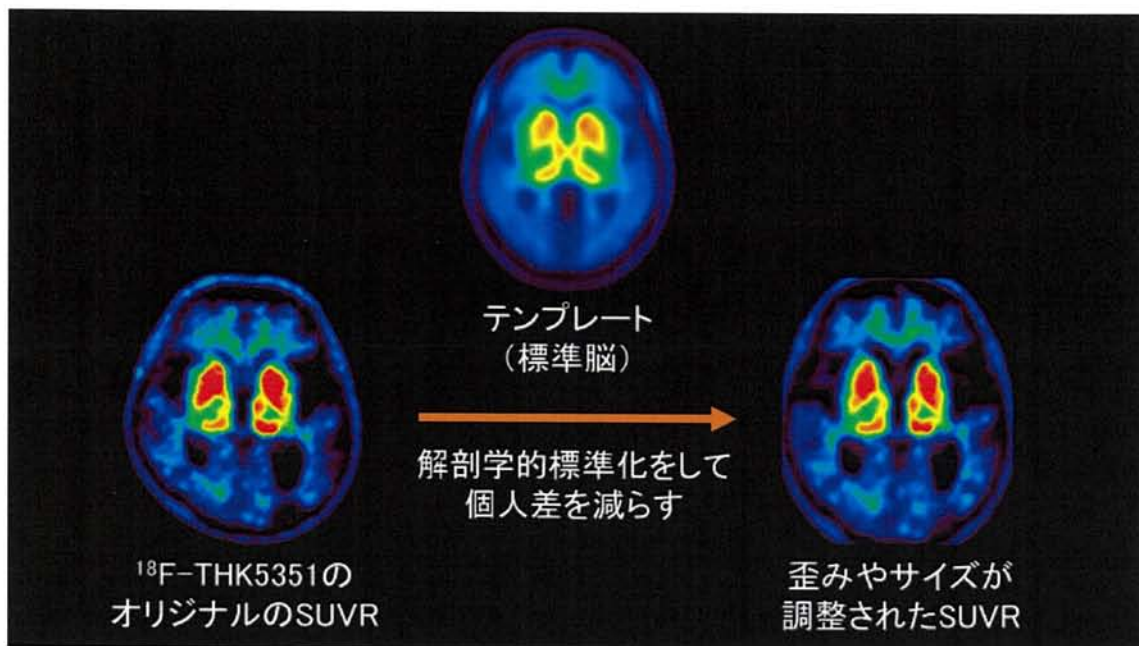


図 5.2.4.1, PET 画像の標準脳を用いた解剖学的標準化

第二の方法は、SPM8 の標準的な機能である DARTEL 変換という処理により MRI の T1 強調画像を用いて、個々の ^{18}F -THK5351 の SUVR を標準的な脳に変形する方法である。3DMRI 画像を灰白質や白質にそれぞれ分割化し、灰白質と白質の位置合わせを同時に行い、流れ場画像とテンプレートを作成した。これにより脳の各部分の萎縮率を正常画像に相当する部位の値として表示することができる。DARTEL 変換により作成した流れ場画像とテンプレートをを用いて、同一人物の ^{18}F -THK5351 の SUVR の解剖学的標準化を行なった。

図 5.2.4.2 に ^{18}F -THK5351 の標準脳による解剖学的標準化と DARTEL 変換による MRI の情報からの解剖学的標準化より作成したそれぞれの SB map を示す。AD 患者 1 例および PSP 患者 1 例を使用した。

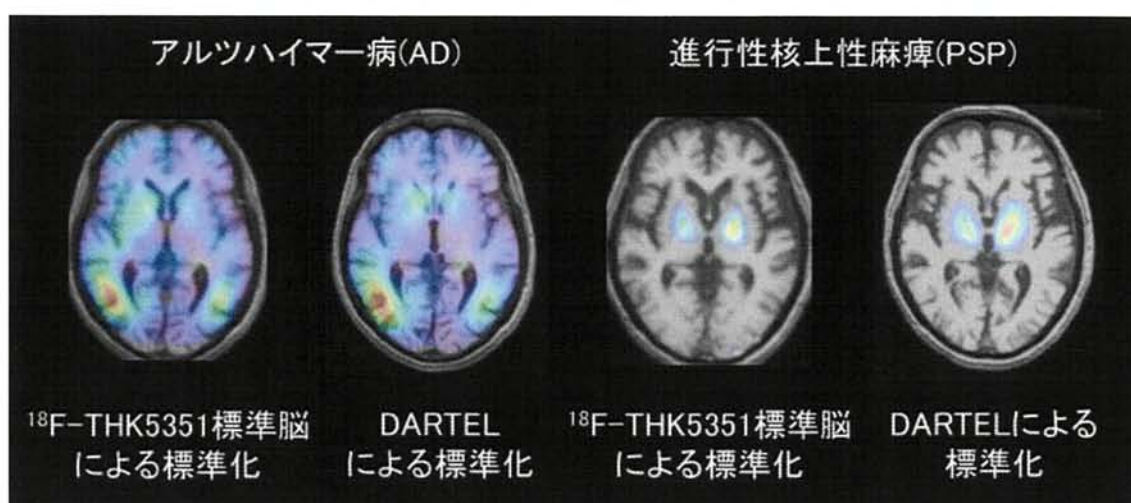


図 5.2.4.2, 解剖学的標準化方法の比較

図 5.2.4.2 より、 ^{18}F -THK5351 の標準脳を用いて解剖学的標準化を行った SB map は大脳皮質領域の推定はまずまずだが、大脳基底核など脳の中心部では DARTEL を用いた解析よりも感度が低下した。これは、PET 画像のみだと脳室拡大など萎縮の影響を受けやすく、中心部の解剖学的標準化の精度が落ちるためと考えられる。DARTEL 変換では、脳の形態情報を表す MRI を使用して解剖学的標準化を行っているため、萎縮の影響を受けにくく、より精度が高いと考えられる。

これらの結果から、さまざまな程度の萎縮を伴う疾患例で SB map を作成する際には DARTEL 変換後の MRI を用いて ^{18}F -THK5351 の SUVR の解剖学的標準化を行い、解析をすることが良いと考えられる。よって、本研究では DARTEL 変換を使用した解剖学的標準化を採用した。

PET 画像のみで SB map を作成できる方が、簡便で計算時間も短く、大脳皮質領域の集積を問題とする場合には一定の利用価値があると考えられる。一方、MRI 画像も合わせて用いる DARTEL 変換は、感度が高くなるが画像の処理が煩雑であり、結果が MRI の画質に左右されるという短所があることにも注意が必要である。

b 関心領域による計測法の検討

自動的に計測を行う標準的な関心領域セットである AAL と手動で作成した ROI をそれぞれ適用し、SB map および SUVR において集積量を計測した。AAL は、標準脳空間上で解剖学的な脳区分が定義されたデータが公表されており、解析担当者の恣意性を排除して自動的に各部位の集積量を計測することができる。今回 AAL を処理系に実装し、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、尾状核、淡蒼球、被殻および視床等の計測を実施したが、計測したい部位であった中脳などは AAL に関心領域が定義されていないことがわかった。また、AAL の関心領域は解剖学的な定義で必ずしも疾患特有の集積領域を中心に設定されているわけではなかった。このため、少数例での性能評価を行う今回は疾患特有の集積領域に手動で ROI を設定し測定する方法を採用して評価を行った。

5.3 結果

データ解析過程の結果と各疾患例における解析結果、関心領域による評価の結果を示す。

5.3.1 ^{18}F -THK5351 の正常者の SUVR

図 5.3.1 に認知機能正常者の ^{18}F -THK5351 の SUVR の 1 例を示す。

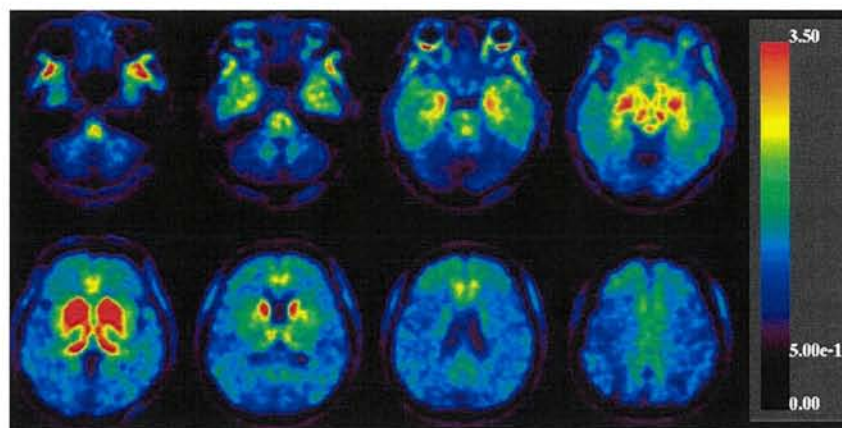


図 5.3.1, 認知機能正常者の ^{18}F -THK5351 の SUVR

図 5.3.1 に示すとおり、正常者の SUVR において大脳基底核や視床内側、黒質などに ^{18}F -THK5351 の非特異的な集積が存在する。これは、4.2.3 で前述したように ^{18}F -THK5351 の MAO-B やメラニン含有細胞への結合であることが知られている。

5.3.2 線形モデルによる画像処理の過程

図 5.3.2 に SPM8 の一般線形モデルによる AD 患者 1 名の画像の統計処理の過程を示す。画素値は、 ^{18}F -THK5351 の SUVR である。サブジェクト効果は患者 1 名の症例特有集積を画像化した SB map を示し、本研究の目的となる画像である。グループ効果は正常データベース 14 名の平均画像である非特異的な集積画像を示している。

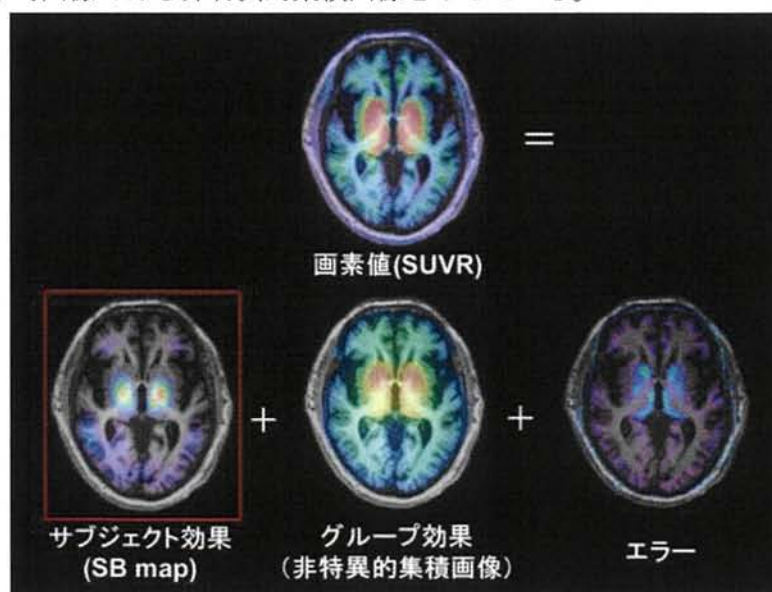


図 5.3.2, 線形モデルによる AD 患者の画像処理過程

5.3.3 アルツハイマー病（AD）の解析結果

図 5.3.3 に AD 患者における解析結果を示す。MRI の T1 強調画像、 ^{18}F -FDG の局所放射能画像（ ^{18}F -FDG）、 ^{18}F -THK5351 の SUVR と SB map、VSRAD で作成した萎縮を表す VBM 解析結果の画像（VBM）、正常群と比較して有意な糖代謝の低下を表す ^{18}F -FDG の統計値画像（ ^{18}F -FDG t map）、正常群と比較して有意な集積を表す ^{18}F -THK5351 の統計値画像（ ^{18}F -THK5351 t map）を示した。

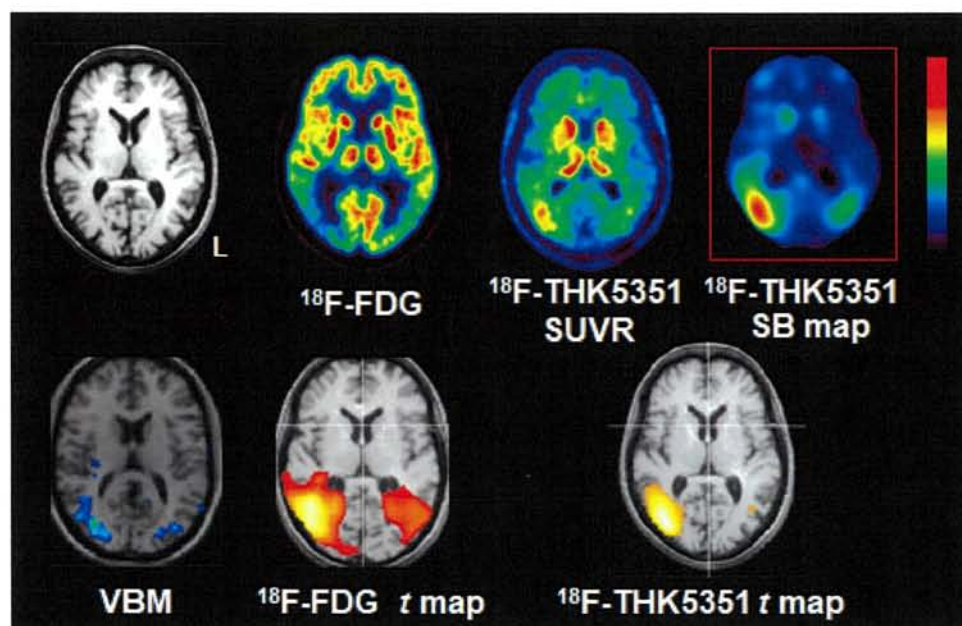


図 5.3.3. AD 患者の画像比較

図 5.3.3 の AD 患者の SB map より、右側頭後頭部に症例特有集積が存在する。これは VBM 画像による灰白質密度低下、 ^{18}F -FDG の統計値画像における代謝低下、 ^{18}F -THK5351 の統計値画像における集積部位とよく一致している。SUVR では高集積になっている大脳基底核の非特異的集積部位が SB map では除去されていることがわかる。

5.3.4 進行性核上性麻痺（PSP）の解析結果

図 5.3.4.1 に PSP 患者 1 名の解析結果を示し、AD 患者と同様にその他の画像を表示した。
図 5.3.4.2 に同一患者の 3 断層面における ^{18}F -THK5351 の SUVR と SB map を示した。

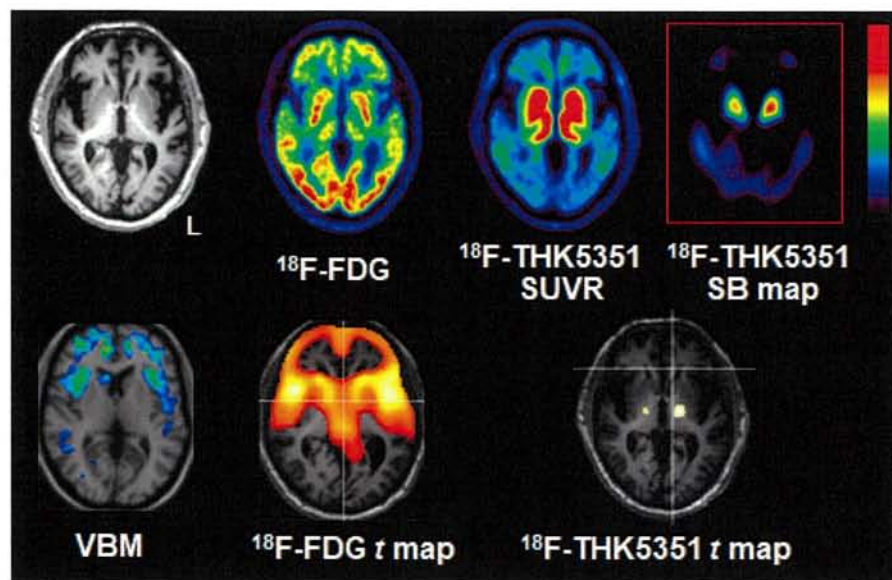


図 5.3.4.1, PSP 患者の画像比較

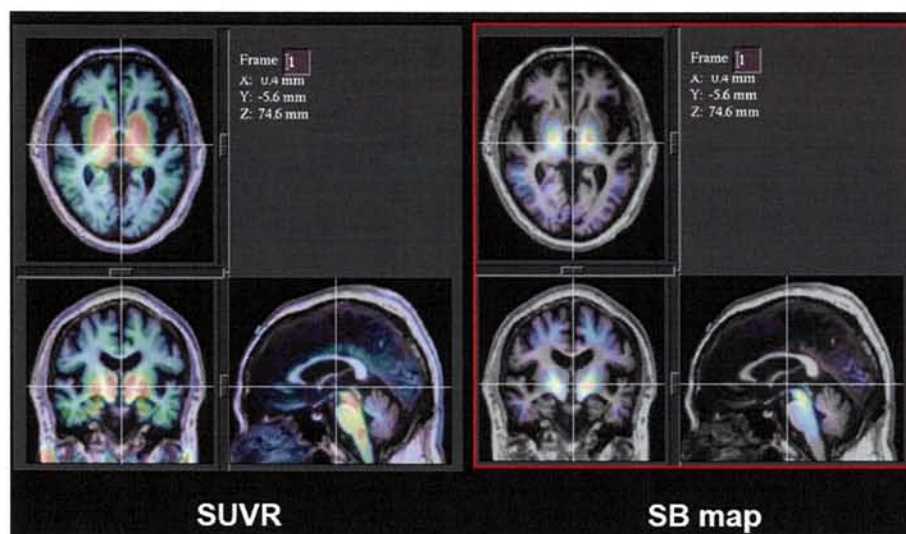


図 5.3.4.2, PSP 患者の 3 断層面画像比較

図 5.3.4.1 より、PSP 患者では ^{18}F -THK5351 非特異的集積のある領域に変性が生じるので、本手法の有用性が分かりやすい。SUVR では大脳基底核の非特異的集積が多く、病的な集積との区別が難しい。しかし、SB map では非特異的集積分が低減され、症例特有集積を明らかにすることができた。PSP 患者では AD 患者と異なり、VBM 画像の萎縮や ^{18}F -FDG の統計値画像の血流代謝低下の部位と SUVR や SB map に特有の集積領域は一致しなかった。図 5.3.4.2 より、SB map では、SUVR では詳細にわからない PSP 患者に特徴的な淡蒼球と中脳被蓋部に集積を明瞭に示していることが分かった。

5.3.5 大脳皮質基底核変性症（CBD）の解析結果

図 5.3.5 に CBD 患者 1 名における解析結果を示す。CBD も PSP と同様に ^{18}F -THK5351 の非特異的集積のある領域に変性が生じる疾患である。MRI の T1 強調画像、VSRAD で作成した萎縮を表す VBM 解析結果の画像（VBM）、 ^{18}F -FDG の局所放射能画像（ ^{18}F -FDG）、 ^{18}F -THK5351 の SUVR と SB map を二断面で示した。

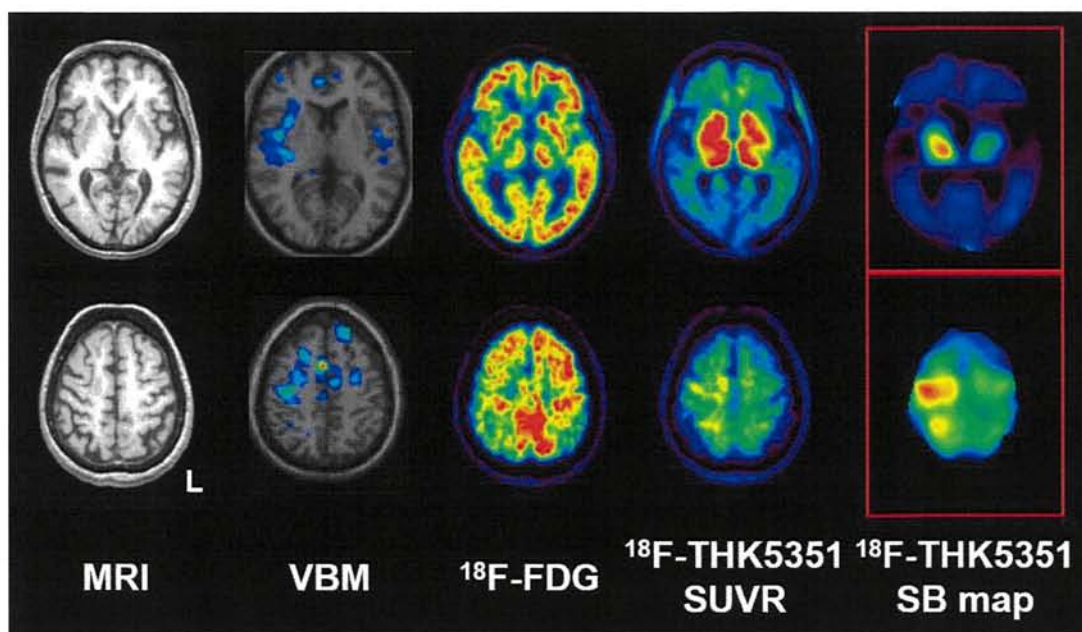


図 5.3.5, CBD 患者の画像比較

図 5.3.5 より、CBD 患者の SB map では、上段に示す右大脳基底核と下段に示す右中心前回に特有の集積を呈している。 ^{18}F -FDG より同部位の代謝低下が見られるが、VBM 画像より萎縮はそれほど明瞭ではないことがわかる。1 段目の SUVR では高集積になっている大脳基底核部の非特異的集積分が、SB map では除去されていることがわかる。

5.3.6 前頭側頭葉変性症 (FTLD) の解析結果

a 行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) の解析結果

図 5.3.6.a に bvFTD 患者における解析結果を示す。MRI の T1 強調画像、VSRAD で作成した萎縮を表す VBM 解析結果の画像 (VBM)、 ^{18}F -FDG の局所放射能画像 (^{18}F -FDG)、 ^{18}F -THK5351 の SUVR と SB map を示した。

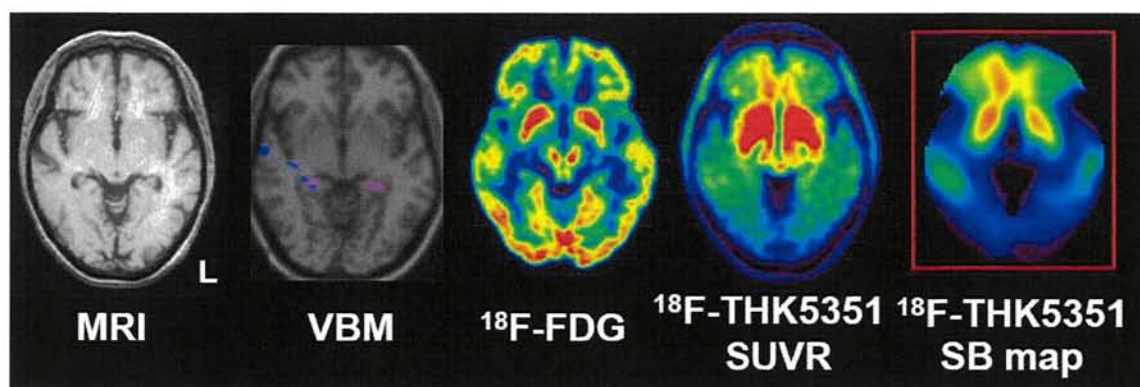


図 5.3.6. a, bvFTD 患者の画像比較

図 5.3.6.a より、bvFTD 患者 1 名の SB map では、大脳基底核の一部に症例特有集積を示している。また、SUVR では明瞭に表示されなかった両側の前頭葉と側頭葉が症例特有集積としてわかるようになった。SUVR で高集積になっている大脳基底核の非特異的部位が、SB map では除去されていることがわかる。

b 意味性認知症 (SD)

図 5.3.6.b に SD 患者における解析結果を示す。MRI の T1 強調画像、VSRAD で作成した萎縮を表す VBM 解析結果の画像 (VBM)、 ^{18}F -FDG の局所放射能画像 (^{18}F -FDG)、 ^{18}F -THK5351 の SUVR と SB map を示した。

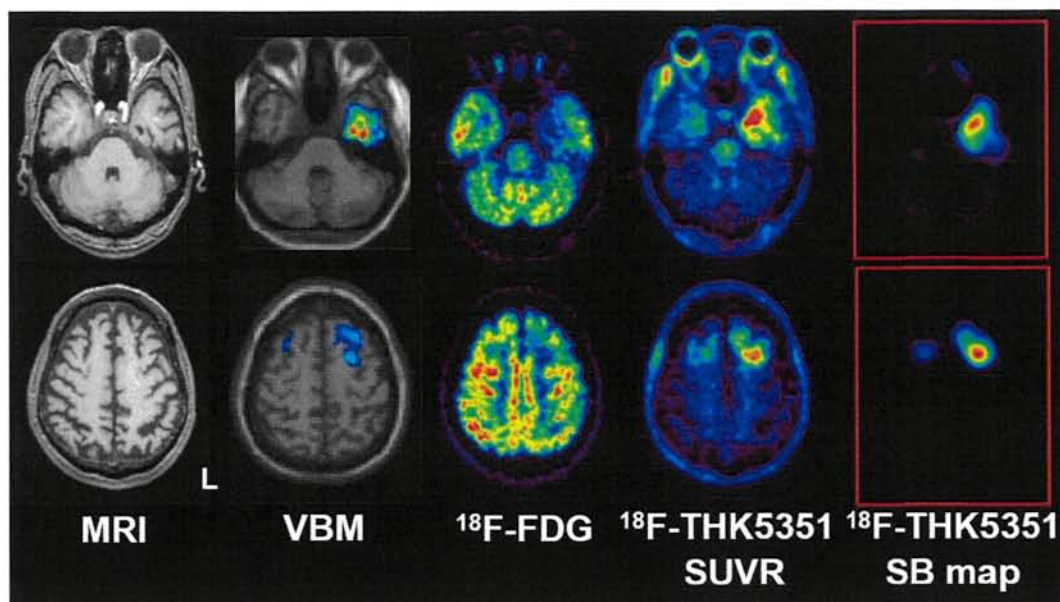


図 5.3.6.b, SD 患者の画像比較

図 5.3.6.b より、SD 患者 1 名の SB map では、上段の画像より左側頭極と下段の画像より左前頭葉背側に局在性の症例特有集積が見られる。SB map では非特異的集積は除去され、病的な集積部位が判別しやすくなっている。この疾患では、症例特有集積領域は VBM 画像における萎縮や ^{18}F -FDG の代謝低下部位とよく一致している。

5.3.7 関心領域による集積量評価

図 5.3.7.1 に認知機能正常者 (CN) 群と AD 患者群の SB map と SUVR の左頭頂葉 ROI における集積量の平均値およびそれぞれの有意確率 p 値を示した。

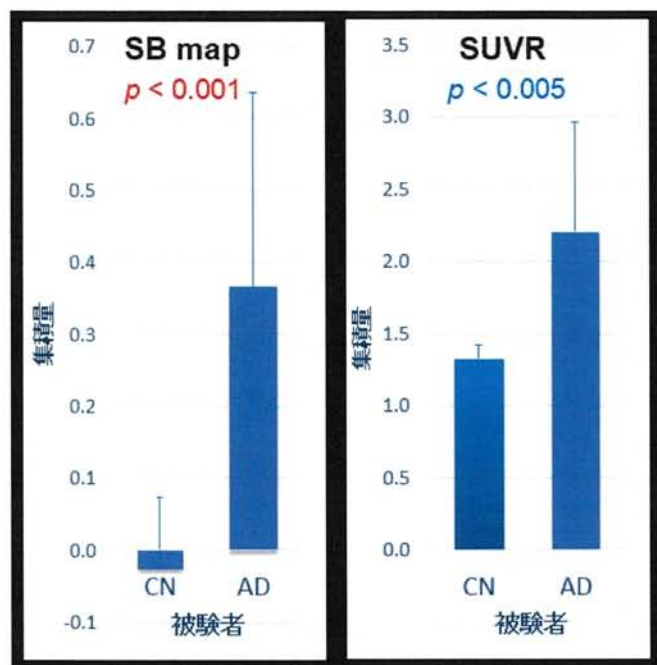


図 5.3.7.1, CN 群と AD 患者群の左頭頂葉 ROI における集積量評価

図 5.3.7.2 に CN 群と PSP 患者群の SB map と SUVR の右淡蒼球 ROI における集積量の平均値およびそれぞれの有意確率 p 値を示した。

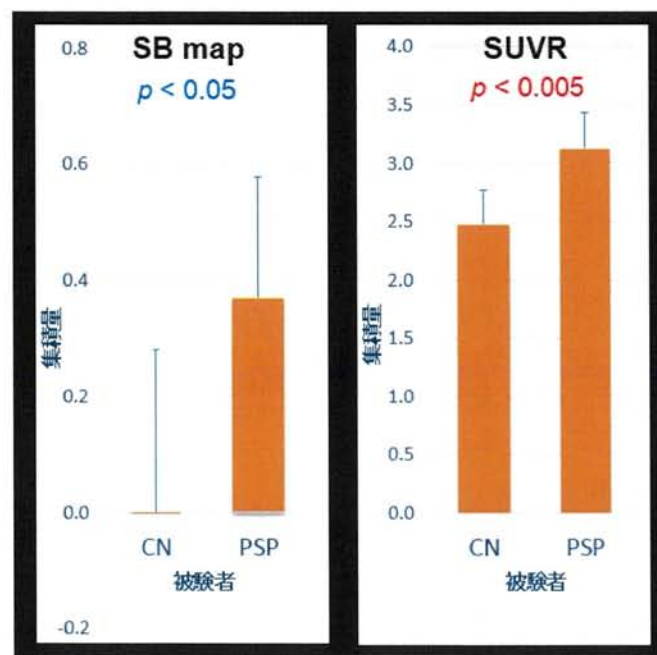


図 5.3.7.2, CN 群と PSP 患者群の右淡蒼球 ROI における集積量評価

図 5.3.7.3 に CN 群と CBD 患者群の SB map と SUVR の左中心前回 ROI における集積量の
 平均値およびそれぞれの有意確率 p 値を表した。

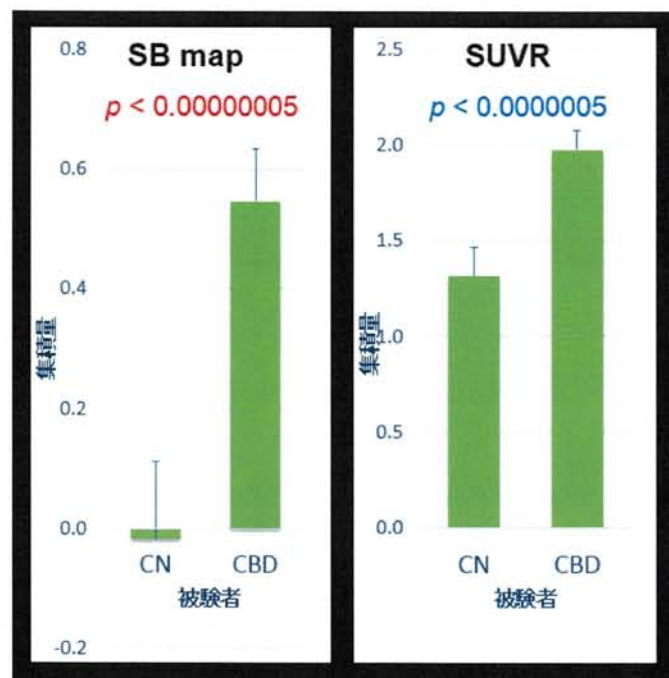


図 5. 3. 7. 3, CN 群と CBD 患者群の左中心前回 ROI における集積量評価

図 5.3.7.4 に CN 群と FTLD 患者群の SB map と SUVR の左前頭葉 ROI における集積量の
 平均値およびそれぞれの有意確率 p 値を表した。

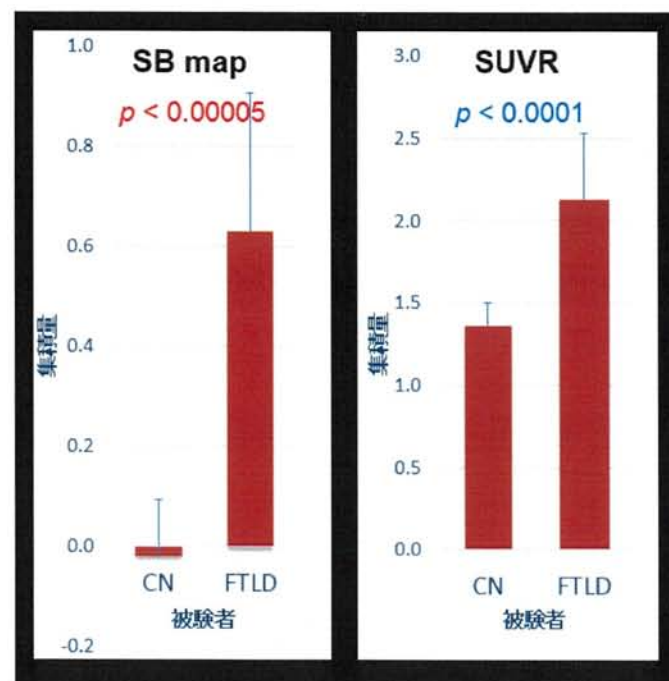


図 5. 3. 7. 4, CN 群と FTLD 患者群の左前頭葉 ROI における集積量評価

図 5.3.7.1 より AD 患者群の左頭頂葉では SUVR より SB map のほうが集積量における有意確率 p 値は小さくなり、統計的により有意であるということがわかった。同様に図 5.3.7.3 の CBD 患者も左中心前回において SB map のほうが p 値は小さくなった。図 5.3.7.4 の FTLD 患者では左前頭葉で SB map のほうが p 値は小さくなった。しかし、図 5.3.7.2 の PSP 患者の右淡蒼球では SUVR のほうが p 値は小さくなった。

5.4 考察

本研究で作成した症例特有集積画像 (SB map) は、各症例において非特異的集積が除去されたため、病巣の局在の評価に有用と考えられる。よって、SUVR よりも SB map を用いたほうが診断の際の視覚的な評価が容易になると考えられる。特に、正常者でも非特異的集積が見られる大脳基底核や視床に変性をきたす疾患の評価で有用性が高い。

関心領域 (ROI) による測定結果より、必ずしも ROI の集積量は SB map のほうが SUVR よりも統計的に有意であるとは限らなかった。SB map の症例特有集積の明瞭さから考えると ROI の集積量は SUVR よりも SB map のほうが p 値は小さくなると予想された。しかし、今回の検討で一貫した傾向がなかった理由は、少数例の検討であるということと同じ疾患では一定の傾向があるが症例ごとに変性の強い部位が異なるという特徴もあるためと考えられた。ROI の集積量は SUVR よりも SB map のほうが標準偏差 standard deviation (SD) は小さくなるので、症例数が増えれば統計的なメリットがあると考えられる。

本研究では、症例数が少なかったため統計処理を行う際に年齢や性別などによる変化を考慮せずに検討を行った。しかし、正常データベースの症例を増やし、年齢や性別などを考慮したモデルで推定を行うことにより、より精度の高い症例特有集積画像が得られる可能性がある。今後さらに検討を行っていきたい。

また、今回の検討は ^{18}F -THK5351 による脳 PET 画像に特化して行ったが、正常者において非特異的集積を有する PET 診断薬の症例特有集積を求める方法として普遍性がある。正常データベースを用意すれば、他のタウ PET 診断薬やアミロイド PET 診断薬にも応用が可能である。今後、複数の PET 診断薬に対応した画像解析ツールとして発展が期待できる。

5.5 結論

^{18}F -THK5351 脳 PET 画像において、統計画像法を利用して各症例における非特異的集積を除去した症例特有集積を評価する方法の開発を行い、その有用性を確認した。

最終章 結語

本研究では、 ^{18}F -THK5351 脳 PET 画像において、統計画像法を利用して各症例における非特異的集積を除去した症例特有集積を評価する方法の開発を行うことを目的として検証を行った。その結果、作成した SB map では非特異的集積が除去され、病巣の局在と集積量の評価に有用であることが確認できた。このため、従来よりも診断する際の視覚的評価が容易になり、定量的な評価も可能となる。また、本研究で開発した方法は、非特異的集積を有する他のアミロイド PET やタウ PET 診断薬にも応用可能であり、汎用的利用価値がある。

引用文献

- 1) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, et al. : In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by 18F-THK5351 PET, *Neurology*, 87(22) : 2309-2316, 2016.
- 2) 伊藤健吾, 竹中章倫, 木村泰之 他 : 認知症の診療と研究における PET 検査, 老年期認知症研究会誌, 22(11), 65-68, 2018.
- 3) Tago T, Toyohara J, Harada R, et al. : Characterization of the binding of tau imaging ligands to melanin-containing cells: putative off-target-binding site, *Ann Nucl Med*, 33(6) : 375-382, 2019.
- 4) 西村恒彦 : 改訂版 最新脳 SPECT/PET の臨床-脳機能の検査法, 西村恒彦編集, 第 2 版 : 2-7, メジカルビュー社, 東京, 2002.
- 5) 向井孝夫 : クリニカル PET 臨床応用のためのガイドブック, 鳥塚莞爾監修 : 22-23, 先端医療技術研究所, 東京, 1997.
- 6) Cherry S, Sorenson J, and Phelps M : *Positron Emission Tomography, Physics in Nuclear Medicine third Edition* : 325-360, SAUNDERS, Philadelphia, 2003.
- 7) 和田康弘 : ポジトロン断層撮影[PET]技術マニュアル, 福喜多博義監修, 第 1 版 : 39-45, 山城印刷, 京都, 2006.
- 8) 松本圭一, 松浦元, 養田英理 他 : 三次元全身 FDG-PET 収集における Body Mass Index を用いた投与量および収集時間の最適化, *日放技学誌*, 60(11) : 1564-1573, 2004.
- 9) Vogel WV, Wensing BM, van Dalen JA, et al. : Optimised PET reconstruction of the head and neck area, improved diagnostic accuracy, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32(11) : 1276-1282, 2005.
- 10) 大西英雄 : SPECT 画像の周波数解析, *日放技学誌*, 54(10) : 1247-1252, 1998.
- 11) Kadrmas DJ, Christian PE : Comparative evaluation of lesion detectability for 6 PET imaging platforms using a highly reproducible whole-body phantom with ^{22}Na lesions and localization ROC analysis, *J Nucl Med*, 43(11) : 1545-1554, 2002.
- 12) 和田康弘 : 核医学技術の基礎「PET 装置による撮像原理」, *臨床核医学*, 48(1) : 7-11, 2015.

- 13) 窪田和雄: ポジトロン断層撮影[PET]技術マニュアル, 福喜多博義監修, 第1版: 115-116
山城印刷, 京都, 2006.
- 14) 一般社団法人日本核医学会: FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2018: 1-22, 2018.
- 15) 朝田隆: 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応, 平成 23-24 年度 総合研究報告書, 厚生労働省科学研究費補助金認知症対策総合研究事業, 2013.
- 16) 二宮利治: 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究総括研究報告書,
厚生労働省科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業, 2015.
- 17) 朝田隆: 若年性認知症の実態と対応の基盤整備に関する研究, 平成 18-20 年度総括・分
担研究報告書, 厚生労働省科学研究費補助金長寿科学総合研究事業, 2009.
- 18) 佐渡充洋: わが国における認知症の経済的影響に関する研究, 平成 26 年度総括・分担研
究報告書, 厚生労働省科学研究補助金(認知症対策総合研究事業), 2015.
- 19) 和田健二, 中島健二: 認知症テキストブック, 日本認知症学会編集, 第1版: 8-13, 中外
医学社, 東京, 2008.
- 20) 和田健二, 中島健二: 認知症の定義, 病態, 分類と疫学, *Medicina*, 44(6): 1042-1043, 2007.
- 21) 埴原秋児: 認知症 臨床の最前線, 池田学編者, 第1版: 9-17, 医歯薬出版, 東京, 2012.
- 22) 朝田隆: 認知症の実態把握に向けた総合的研究, 平成 21-22 年度総括・分担研究報告書,
厚生労働省科学研究費補助金認知症対策総合研究事業, 2011.
- 23) 橋本衛, 池尻義隆, 池田学: 認知症 臨床の最前線, 池田学編者, 第1版: 164-174,
医歯薬出版, 東京, 2012.
- 24) 中村治雅: 本邦における認知症根本治療薬の臨床開発実現へ向けて: アルツハイマー病
を中心に, *臨床神経学*, 54(12): 1181-1183, 2014.
- 25) 杉本八郎: アルツハイマー病治療薬の現状と今後の展望, *老年期認知症研究会誌*,
20(19): 101-103, 2018.
- 26) Mangialasche F Solomon A, Winblad B et al.: Alzheimer's disease: clinical trials and drug
development, *Lancet Neurol*, 9(7): 702-716, 2010.

- 27) 羽生春夫：認知症イメージングテキスト 画像と病理から見た疾患のメカニズム, 富本秀和, 松田博史, 羽生春夫, 吉田眞理 編集, 第1版：14-20, 医学書院, 東京, 2018.
- 28) 松田博史, 杉山淳比古, 佐藤典子 他：認知症イメージングテキスト 画像と病理から見た疾患のメカニズム, 富本秀和, 松田博史, 羽生春夫, 吉田眞理 編集, 第1版：46-97, 医学書院, 東京, 2018.
- 29) 坂本攝：ポジトロン断層撮影[PET]技術マニュアル, 福喜多博義 監修, 第1版：132-137, 山城印刷, 京都, 2006.
- 30) Minoshima S, Frey KA, Foster NL, et al. : Preserved pontine glucose metabolism in Alzheimer disease : a reference region for functional brain image(PET) analysis, J Comput Assist Tomogr, 19(4) : 541-547, 1995.
- 31) Ishii K, Imamura T, Sasaki M, et al. : Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Levy bodies and Alzheimer' s disease, Neurology, 51(1) : 125-130, 1998.
- 32) 若林孝一：神経変性疾患における病理像の見方, 考え方：臨床神経学, 53(8), 609-617, 2013.
- 33) 徳田隆彦：アルツハイマー病の病態発現仮説：その Paradigm Shift: 京府医大誌, 125(12), 797-804, 2016.
- 34) 石井賢二：認知症診断における PET 分子イメージングの応用：脳神経外科, 45(12) : 1109-1119, 2017.
- 35) 今林悦子：認知症イメージングテキスト 画像と病理から見た疾患のメカニズム, 富本秀和, 松田博史, 羽生春夫, 吉田眞理 編集, 第1版：62-64, 医学書院, 東京, 2018.
- 36) Herholz K, Salmon E, Perani D, et al. : Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET, Neuroimage, 17(1) : 302-316, 2002.
- 37) Sakamoto S, Ishii K : Low cerebral glucose extraction rates in the human medial temporal cortex and cerebellum, J Neurol Sci, 172(1) : 41-48, 2000.
- 38) 岡村信行, 谷内一彦：PET を用いた脳機能の分子イメージング法, 日本薬理学雑誌, 126(5) : 347-352, 2005.

- 39) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. : Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls, *Neuron*, 79(6) : 1094-1108, 2013.
- 40) 岡村信之, 原田龍一, 工藤幸司 他 : アミロイドイメージング・タウイメージングの現状と展望, *日本薬理学雑誌*, 146(3) : 144-149, 2015.
- 41) 奥直彦 : 改訂版 最新脳 SPECT/PET の臨床脳機能の検査法, 西村恒彦編集, 第 2 版 : 24-31, メジカルビュー社, 東京, 2002.
- 42) 根本清貴 : すぐできる VBM 精神・神経疾患の脳画像解析 SPM12 対応, 青木茂樹, 笠井清登監修, 第 1 版 : 38-64, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2014.
- 43) Lockhart SN, Baker SL, Okamura N, et al. : Dynamic PET Measures of Tau Accumulation in Cognitively Normal Older Adults and Alzheimer's Disease Patients Measured Using [18F] THK-5351, *PLoS One*, 11(6) : 1-16, 2016.
- 44) Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. : Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain, *Neuroimage*, 15(1) : 273-289, 2002.

謝辞

本修士論文の作成と学部からの学生生活を通じて、さまざまな御指導や御相談と研究機会を与えて下さった首都大学東京大学院 人間健康科学研究科 放射線科学域 福士政広 教授に心より感謝申し上げます。

本研究の遂行と大学院生活を通じて、さまざまな御指導や御相談と多くの経験をさせていただきました東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム 石井賢二 研究部長に心より感謝申し上げます。

学部生から継続し、多くの御指導をいただきました首都大学東京大学院 人間健康科学研究科 放射線科学域 井上一雅 准教授に深く感謝いたします。

本研究を行う契機とさまざまな御協力をいただきました東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム 石橋賢士 先生に心より感謝申し上げます。

本研究の解析方法および日々の解析業務の御指導を賜り、さまざまな助言をいただきました東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム 坂田宗之 先生および 田中美香 先生に深く感謝申し上げます。

本研究で使用した画像の撮像および日々の撮像業務の御指導を賜りました東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム 我妻慧 先生に感謝いたします。

PET 薬剤に関する知識を教授して下さいました東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム 豊原潤 先生および 多胡哲郎 先生に感謝申し上げます。

付録

SPM8 による ^{18}F -THK5351 の 2 標本 t 検定統計処理法および症例特有集積画像作成法

1. 2 標本 t 検定の統計モデル作成方法

- ① SPM8 の左中央の「Basic models」を選択し、Module List に「Factorial design specification」が表示される。
- ② 「Directory」をクリックし、処理を行うフォルダを選択する。
- ③ 「Design」では Two-sample t-test を選択する。
- ④ 「Group 1 scans」では、前処理済みの患者 1 例の ^{18}F -THK5351 画像を選択する。
- ⑤ 「Group 2 scans」では、前処理済みの認知機能正常者群データ 14 例の ^{18}F -THK5351 画像を選択する。
- ⑥ 「Independence」は Yes、「Variance」は Equal、「Grand mean scaling」は No、「ANCOVA」は No を選択する。
- ⑦ 「Covariate」では、何も選択しない。
- ⑧ 「Masking」の「Threshold masking」は Relative、Threshold は 0.8、Implicit mask は Yes を選択し、Explicit mask では脳内領域の表示に該当するマスクを選択してかけた。
- ⑨ 「Global calculation」では Omit を選択する。
- ⑩ 「Global normalization」の「Overall grand mean scaling」では No、「Normalization」では None を選択する。
- ⑪ 左上の緑の実行ボタンを押して、処理を実行する。

2. 統計モデルの推定方法

- ① SPM8 の左中央の「Estimate」を選択する。1 の処理実行後に「SPM.mat」というファイルが作成されるので選択して、「Done」を押して統計モデルの推定を行う。
- ② 推定終了後に「beta_0001.img」と「beta_0002.img」というファイルが自動的に作成される。

3. 症例特有集積画像の作成方法

- ① SPM8 の右下の「Imcalc」を選択し、Module List に「Image calculator」が表示される。
- ② 「Input images」では「beta_0001.img」と「beta_0002.img」を選択する。
- ③ 「Output Filename」は処理後に作成されるファイル名を入力する。
- ④ 「Output Directory」ではファイルを作成するフォルダを選択する。
- ⑤ 「Expression」では「i1-i2」という差分の式を入力する。
- ⑥ 「Options」の「Data Matrix」では NO - don't read images into data matrix、「Masking」では No implicit zero mask、「Interpolation」では Trilinear、「Data Type」では INT16 - signed short を選択する。
- ⑦ 左上の緑の実行ボタンを押して、処理を実行すると症例特有集積画像が作成される。